

09 367 642

E K V

PCT/JP 99/01451

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

26.04.99

09/367642

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1 9 9 8 年 3 月 2 4 日

REC'D 22 JUN 1999

WIPO PCT

出 願 番 号

Application Number:

平成 1 0 年 特 許 願 第 0 7 6 2 8 6 号

出 願 人

Applicant (s):

日本油脂株式会社

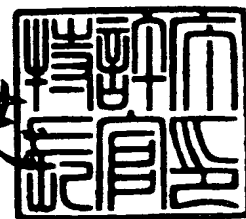
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1 9 9 9 年 6 月 4 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

伴 佐 山 建 志



出 証 番 号 出 証 特 平 1 1 - 3 0 3 5 2 9 8

【書類名】 特許願

【整理番号】 11209214

【提出日】 平成10年 3月24日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C08G 65/32
A61K 47/30

【発明の名称】 オキシラン誘導体及びその製造方法

【請求項の数】 5

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区藤崎 2-3-10-404

【氏名】 安河内 徹

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区藤崎 2-3-9

【氏名】 三近 幸三

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市幸区東古市場 103-203

【氏名】 伊藤 智佳

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区藤崎 2-3-9

【氏名】 円山 圭一

【特許出願人】

【識別番号】 000004341

【住所又は居所】 東京都渋谷区恵比寿4丁目20番3号

【氏名又は名称】 日本油脂株式会社

【代理人】

【識別番号】 100075351

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 充

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 046983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9717873

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 オキシラン誘導体及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 [1] で示されるオキシラン誘導体において、



(A)ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムの溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線を P_{baseL} とし、 P_{baseL} から上の全ピーク面積を P_{area} とし、屈折率最大ピークの頂点 P_{top} の P_{baseL} からの高さを P_{topH} とし、溶出開始点から P_{top} に向かう溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の $1/5$ になる点から、 P_{top} から溶出終了点に向かう溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P_{areaM} としたとき、 P_{area} と P_{areaM} が、

$$P_{areaM} / P_{area} \geq 0.85$$

なる関係を満足し、

(B)薄層クロマトグラフィーによりクロロホルムとメタノールの混合比が 85 : 15 (容量比) である混合溶媒を用いて展開し、沃素を用いて発色させ、デンシトメーターで各スポットの純分を測定したとき、 R_f 値 0.2 ~ 0.8 の範囲の主スポットの純分が 98% 以上であることを特徴とするオキシラン誘導体。

(ただし、一般式 [1] において、 R は炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基であり、 n はオキシラン基の平均付加モル数で 20 ~ 900 である。)

【請求項 2】

クロマトグラムの溶出開始点から、 P_{top} に向かう溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P_{areaH} としたとき、 P_{area} と P_{areaH} が、

$$P_{areaH} / P_{area} \leq 0.05$$

なる関係を満足する請求項 1 記載のオキシラン誘導体。

【請求項 3】

クロマトグラムにおいて、ピーク頂点に相当する分子量を P_{topMw} とし、原料

として用いる化合物 ROH の分子量を ROHMw として、

$$P_{topEOmol} = (P_{topMw} - ROHMw) / 44$$

により求められるオキシランの付加モル数 $P_{topEOmol}$ が、 P_{areaM} で示される領域のゲル浸透クロマトグラフィーによる重量平均分子量と数平均分子量の比 P_{Mw}/mn と、

$$P_{Mw}/mn - \{1 + P_{topEOmol} / (1 + P_{topEOmol})^2\} \leq 0.02$$

なる関係を満足する請求項 1 又は請求項 2 記載のオキシラン誘導体。

(ただし、化合物 ROH において、R は炭素数 1～7 の炭化水素基である。)

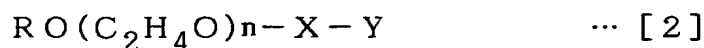
【請求項 4】

化合物 ROH とオキシランを反応させるとき、反応系中の水分を 5 ppm 以下とすることを特徴とする請求項 1、請求項 2 又は請求項 3 記載のオキシラン誘導体の製造方法。

(ただし、化合物 ROH において、R は炭素数 1～7 の炭化水素基である。)

【請求項 5】

請求項 1、請求項 2 又は請求項 3 記載のオキシラン誘導体を原料として用いることを特徴とする一般式 [2] で示されるオキシラン誘導体。



(ただし、式中、R は炭素数 1～7 の炭化水素基であり、n は 20～900 であり、X は炭素数 1～3 の炭化水素基又は $-COCH_2CH_2-$ であり、Y はアミノ基又はカルボキシル基である。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、オキシラン誘導体及びその製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、分子量分布が狭く、不純物の少ない高純度かつ高分子量のオキシラン誘導体であって、ポリペプチド、酵素などの生理活性蛋白質の化学修飾、リボソーム、ポリマーミセルなどの薬物送達システム（ドラッグデリバリーシステム）における化学修飾を主とする医薬用途に用いられる末端変性オキシラン誘導体の出発物質として有用な高純度かつ高分子量であるオキシラン誘導体及びその製造方

法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年になり、末端変性オキシラン化合物が、ドラッグデリバリーシステムの重要な担体として注目を集めるようになり、オキシラン化合物にアミノ基やカルボキシル基を導入した化合物の研究が盛んに行われている。このような末端変性オキシラン化合物としては、トリアジン環を介した2,4-ビス(メトキシポリエチレングリコール)-6-クロロ-s-トリアジン(特開平3-72469号公報)や、メトキシポリエチレングリコールの末端水酸基をカルボキシメチル基に変換したのちヒドロキシサクシンイミドエステルとしたもの(E. Dellacherie et al, Makromol. Chem., Suppl. 9, 43~46, 1985)などが示されており、これらの末端変性オキシラン化合物とその応用例をまとめたものとして「Poly(ethylene glycol), Chemistry-Biotechnical and Biomedical Applications」(J. Milton Harris, Plenum Press, New York, 1992)や、「タンパク質ハイブリッド」(稲田祐二著、共立出版、1987)、「続タンパク質ハイブリッド」(稲田祐二著、共立出版、1988)、「タンパク質ハイブリッド-第III巻」(稲田祐二著、共立出版、1990)などが出版されている。このような末端変性オキシラン化合物は、活性水素を有する化合物にオキシラン又はアルキルオキシランを付加した高分子量のオキシラン化合物を出発物質とし、末端水酸基に対する反応により、種々の官能基を有する化合物に変換することにより製造することができる。このとき使用される出発物質であるオキシラン化合物としては、脂肪族アルコールや芳香族アルコールにオキシラン又はアルキルオキシランを付加した水酸基を1個有する化合物と、多価アルコールにアルキルオキシランを付加した水酸基を2個以上有する化合物が知られている。

一方、これらの末端変性高分子量オキシラン化合物は、医薬用途に使用される場合が多いために、高純度の化合物である必要があり、高純度の物質あるいはそれらの製法について種々の提案がなされている。例えば、特開平3-72469

号公報と特開平 8-165343 号公報には、オキシラン化合物の末端水酸基の変性率をあげ、副生物の発生しにくい合成方法を取り、副生した不純物は精製工程で極力除去することにより、高純度の末端変性オキシラン化合物を製造する方法が提案されている。このような製造方法においては、オキシラン化合物から末端変性誘導体を製造する際の高純度化に関心が払われ、原料として使用するオキシラン化合物が有する不純物は、ほとんど考慮されていない。その結果、性質の類似した異なる分子量のオキシラン化合物や、官能基数の異なるオキシラン化合物から誘導される末端変性物などは、その物性が目的物と非常に類似したものであるために、構造によっては除去が困難なものも多く、除去が可能な場合も多くの工程が必要となり、収率の低下などの問題が発生している。

例えば、メトキシポリエチレングリコールなどの 1 個の水酸基を有するオキシラン化合物を出発物質として、末端変性オキシラン化合物の合成を試みた場合、薬剤設計上は 1 個の水酸基のみを変性した特定分子量の末端変性オキシラン化合物を設計することになり、得られた化合物中に不純物として 2 個の水酸基を変性した末端変性化合物や、異なる分子量の化合物などが含まれると、目的の性能が得られず、薬剤の品質設計上、重大な問題となる。例えば、副生物が多いと副生物自体の毒性調査が必要であり、場合によっては治験検討をやり直す必要も生ずる。

通常、水酸基を 1 個有するオキシラン化合物は、水酸基を 1 個有する一価アルコールを出発物質とし、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ触媒、あるいは、三フッ化硼素、四塩化錫などのルイス酸触媒を用いて、オキシランを付加反応することにより得ることができる。このとき、反応系中に触媒や原料アルコールに含まれる水分子が存在すると、水分子にオキシランが付加して水酸基を 2 個有するポリエチレングリコールが副生することになる。ポリエチレングリコールは反応点を 2 個有するために、反応点が 1 個の主目的物の約 2 倍量のオキシランが付加されることになり、分子量が主目的物の約 2 倍のものとなる。

このとき原料として用いるアルコールの炭素数が大きく、沸点が水より顕著に高い場合は、触媒を仕込んだ後に減圧下に脱水して系中の水分を除去することにより、副生ジオール化合物をある程度少なくすることはできるが、原料アルコー

ルの炭素数が少ないと、原料の沸点が水の沸点と近い、あるいは、水の沸点より低いために、減圧下に脱水して系中の水分を除去することは不可能である。しかるに、医薬品原料として用いられる末端変性高分子量オキシラン化合物に用いられる原料アルコールは、大半が炭素数が1～4の脂肪族アルコールあるいは水酸基の保護基として用いられる炭素数6～7の芳香族アルコールである。

また、反応する温度と触媒量により、分解反応が同時に起こって低分子量のビニル系化合物が副生することも示唆されている（大島義彦ほか、塗装工学、第22巻、第9号、397～403頁、1987）。このようなビニルエーテル類は、酸性条件で容易に加水分解して水酸基を生成するために、アルカリ触媒の除去に鉍酸などを用いると、主成分とは分子量の異なるオキシラン誘導体となり、次の反応で分子量の異なる末端変性体になる。一方、触媒の除去に鉍酸を用いない場合は、ビニル基のままで存在するために、末端に官能基を導入する際に反応せずにそのまま不純物として残ってしまう。さらに、オキシランのような環状モノマーの重合は、連鎖停止を伴わずにモノマー付加反応で生成する重合体として分類され、ポアソン分布をとるポリマーであることが知られており（P. J. フローリー著、岡小天訳、高分子化学、下巻、314～315頁、丸善株式会社、1964）、重量平均分子量 M_w と数平均分子量 M_n の比は、出発物質に対するオキシランの付加モル数を a として、次式で与えられることも知られている。

$$M_w/M_n = 1 + a / (a + 1)^2$$

この式から算出される多分散度と実測される多分散度が近いほど、ポリマーが均一であるということになるが、ポリマーの分子量が増すにつれ実際の多分散度とポアソン分布計算式の値がずれてくることも知られている（大島義彦ほか、塗装工学、第22巻、第9号、397～403頁、1987）。このことは、多くのオキシラン誘導体が均一な反応によって得られていないことを示している。

このような不純物を含むオキシラン化合物を用いて末端変性オキシラン化合物を合成した場合、種々の不純物が新たに副生し、不純物の物性が目的物の物性と類似するために、不純物を効果的に除去することは困難である。また、不純物を含んだまま薬剤との結合を行うと、得られる薬剤は不均一なものとなり、一定の品質のものを常に得ることが極めて困難となる。そのため、末端変性オキシラン

化合物の原料として用いるオキシラン化合物は、これらの不純物を含まない高純度のものである必要がある。オキシラン化合物が低分子量であれば、蒸留などの精製操作により、このような不純物を除去することは可能であるが、目的物が高分子量である場合、このような不純物を含むオキシラン化合物から工業的な分離及び精製手段、例えば、再結晶、再沈殿、限外ろ過、分取液体クロマトグラフィーなどによっては、効率的に目的物である高純度かつ高分子量のアルコキシポリオキシランは得られていない。そのために、高分子量及び低分子量の不純物を含まず、かつポアソン分布計算式に近似する多分散度を有する高純度かつ高分子量のオキシラン化合物は、いまだ得られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、分子量分布が狭く、不純物の少ない高純度かつ高分子量のオキシラン誘導体であって、ポリペプチド、酵素などの生理活性蛋白質の化学修飾、リボソーム、ポリマーミセルなどの薬物送達システム（ドラッグデリバリーシステム）における化学修飾を主とする医薬用途に用いられる末端変性オキシラン誘導体の出発物質として有用な高純度かつ高分子量であるオキシラン誘導体及びその製造方法を提供することを目的としてなされたものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、出発物質であるオキシラン誘導体、特に1個の水酸基を有するオキシラン誘導体について検討したところ、大半のオキシラン誘導体には、目的物に対して分子量が約2倍である化合物や、低分子量の化合物が多量に含まれており、しかも主成分である化合物もポアソン分布から大きくはずれて、均一なものではなく、さらに詳細に検討すると、薄層クロマトグラフィーによる分析結果でも、R_f値の異なる2～3個のスポットを有することを見いだした。これは、ゲル浸透クロマトグラフィーが分子量による分離システムであり、分子量が目的物と同一あるいは近似の不純物が存在すると分離が困難となるのに対して、薄層クロマトグラフィーは化合物の極性により分離するシステムであるので、ゲル浸透クロマトグラフィーでは分離

できない化合物も分離することが可能となるためである。これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、ゲル浸透クロマトグラフィーによる分析で高純度であるばかりでなく、薄層クロマトグラフィーでも極めて高純度であるオキシラン誘導体及びその製造方法の開発に成功した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体において、



(A)ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムの溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線を P_{baseL} とし、 P_{baseL} から上の全ピーク面積を P_{area} とし、屈折率最大ピークの頂点 P_{top} の P_{baseL} からの高さを P_{topH} とし、溶出開始点から P_{top} に向かう溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の $1/5$ になる点から、 P_{top} から溶出終了点に向かう溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P_{areaM} としたとき、 P_{area} と P_{areaM} が、

$$P_{areaM}/P_{area} \geq 0.85$$

なる関係を満足し、

(B)薄層クロマトグラフィーによりクロロホルムとメタノールの混合比が 85 : 15 (容量比) である混合溶媒を用いて展開し、沃素を用いて発色させ、デンシトメーターで各スポットの純分を測定したとき、 R_f 値 0.2 ~ 0.8 の範囲の主スポットの純分が 98 % 以上であることを特徴とするオキシラン誘導体、

(ただし、一般式〔1〕において、 R は炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基であり、 n はオキシラン基の平均付加モル数で 20 ~ 900 である。)、

(2) クロマトグラムの溶出開始点から、 P_{top} に向かう溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P_{areaH} としたとき、 P_{area} と P_{areaH} が、

$$P_{areaH}/P_{area} \leq 0.05$$

なる関係を満足する第(1)項記載のオキシラン誘導体、

(3) クロマトグラムにおいて、ピーク頂点に相当する分子量を P_{topMw} とし、原料として用いる化合物 ROH の分子量を $ROHMw$ として、

$$P_{topEOmol} = (P_{topMw} - ROHMw) / 44$$

により求められるオキシランの付加モル数 $P_{topEOmol}$ が、 P_{areaM} で示される領域のゲル浸透クロマトグラフィーによる重量平均分子量と数平均分子量の比 P_{Mw}/mn と、

$$P_{Mw}/mn - \{1 + P_{topEOmol} / (1 + P_{topEOmol})^2\} \leq 0.02$$

なる関係を満足する第(1)項又は第(2)項記載のオキシラン誘導体、

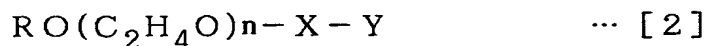
(ただし、化合物 ROH において、 R は炭素数 1～7 の炭化水素基である。)、

(4) 化合物 ROH とオキシランを反応させるとき、反応系中の水分を 5 ppm 以下とすることを特徴とする第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のオキシラン誘導体の製造方法、

(ただし、化合物 ROH において、 R は炭素数 1～7 の炭化水素基である。)、

及び、

(5) 第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のオキシラン誘導体を原料として用いることを特徴とする一般式 [2] で示されるオキシラン誘導体、



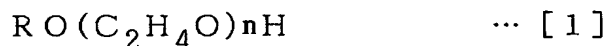
(ただし、式中、 R は炭素数 1～7 の炭化水素基であり、 n は 20～900 であり、 X は炭素数 1～3 の炭化水素基又は $-COCH_2CH_2-$ であり、 Y はアミノ基又はカルボキシル基である。)、

を提供するものである。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明の一態様のオキシラン誘導体は、一般式 [1] で示される構造を有するものである。



一般式 [1] において、 R は炭素数 1～7 の炭化水素基であり、 n はオキシラン基の平均付加モル数で 20～900 である。 R で示される炭素数 1～7 の炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、フェニル

基、ベンジル基などを挙げることができる。Rで示される炭化水素基の炭素数が8以上となると、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体の界面活性が強くなり、医薬用末端変性化合物の溶解性に悪影響を与えるおそれがある。これらの炭化水素基の中で、メチル基、エチル基及びベンジル基が好ましく、メチル基及びベンジル基が特に好ましい。

【0006】

また、オキシランの平均付加モル数であるnは、20～900であり、より好ましくは50～900であり、さらに好ましくは100～900である。nが20未満であると、オキシラン誘導体に結合させる薬剤の機能の改良が不十分となり、また、オキシラン誘導体の細胞への影響が強くなるおそれがある。nが900を超えると、オキシラン誘導体のハンドリング性が著しく低下するおそれがある。

本発明の一般式〔1〕で示される構造を有するオキシラン誘導体は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムの溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線をPbaseLとし、PbaseLから上の全ピーク面積をPareaとし、屈折率最大ピークの頂点PtopのPbaseLからの高さをPtopHとし、溶出開始点からPtopに向かう溶出曲線のPbaseLからの高さがPtopHの1/5になる点から、Ptopから溶出終了点に向かう溶出曲線のPbaseLからの高さがPtopHの1/5になる点までのピーク面積をPareaMとしたとき、PareaとPareaMが、

$$PareaM / Parea \geq 0.85$$

なる関係を満足する。

【0007】

図1は、オキシラン誘導体のゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムのモデル図である。ゲル浸透クロマトグラフに試料溶液を注入して展開すると、溶出開始点Aにおいて、最も分子量の高い成分の溶出が始まる。多くの場合、比較的高分子量の部分が小さいピークを示したのち溶出曲線は低下し、次いで主成分の溶出により屈折率最大ピークを有する主ピークが形成される。その後、溶出曲線は次第に低下して、溶出終了点Bにおいて、最も分子量の低い成分が溶出し、展開が終了する。溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線をP

base Lとし、P base Lから上の全ピーク面積をP areaとする。また、屈折率最大ピークの頂点P topのP base Lからの高さをP top Hとし、溶出開始点からP topに向かう溶出曲線のP base Lからの高さが、P top Hの1/5になる点Cから、P topから溶出終了点に向かう溶出曲線のP base Lからの高さが、P top Hの1/5になる点Dまでの間のピーク面積をP area Mとする。さらに、溶出開始点Aから、溶出開始点からP topに向かう溶出曲線のP base Lからの高さが、P top Hの1/5になる点Cまでの間のピーク面積をP area Hとする。

【0008】

本発明のオキシラン誘導体は、P area M/P areaが0.85以上であり、より好ましくはP area M/P areaが0.88以上であり、さらに好ましくはP area M/P areaが0.91以上である。P area M/P areaの値が大きいことは、オキシラン誘導体の分子量分布が狭く、高分子量又は低分子量の不純物が少ないことを示す。P area M/P areaが0.85未満であると、分子量分布が広くなり、高分子量又は低分子量の不純物の含有量が多くなって、医薬用途の原料として純度が不十分となるおそれがある。

本発明のオキシラン誘導体は、P area H/P areaが0.05以下であり、より好ましくはP area H/P areaが0.04以下であり、さらに好ましくは0.03以下である。P area H/P areaの値が小さいことは、高分子量の不純物が少ないことを示す。P area H/P areaが0.05を超えると、高分子量の不純物の含有量が多くなって、医薬用途の原料として用いた場合、副反応物により目的の医薬品としての純度が不十分となるおそれがある。

本発明において、ゲル浸透クロマトグラフィーは、GPCシステムとしてSH ODEX GPC SYSTEM-11、示差屈折計としてSH ODEX RI-71、GPCカラムとしてSH ODEX KF804L (ϕ 8mm×300mm) 3本を直列につなぎ、カラム恒温槽温度を40℃とし、展開溶媒としてテトラヒドロフランを1ml/分の流速で流し、試料の0.1重量%溶液0.1mlを注入することにより行う。各種の測定値は、溶出曲線をBOWIN GPC計算プログラムで解析して得られるものである。

【0009】

本発明のオキシラン誘導体は、薄層クロマトグラフィーにより、クロロホルムとメタノールの混合比が85:15（容量比）である混合溶媒を用いて展開し、沃素を用いて発色させ、デンシトメーターで各スポットの純分を測定したとき、 R_f 値0.2~0.8の範囲の主スポットの純分が98%以上であり、より好ましくは主スポットの純分が99%以上である。薄層クロマトグラフィーにより分離した主スポットの純分が高いことは、極性的かつ分子量的にオキシラン誘導体が均質であることを示す。主スポットの純分が98%未満であると、医薬用途の原料として純度が不十分となるおそれがある。

本発明において、薄層クロマトグラフィーに用いる薄層プレートとしては、例えば、シリカゲル60ガラス薄層板（メルク社製、3cm×12cm）などを挙げることができる。展開溶媒は、クロロホルムとメタノールの容量比85:15の混合溶媒を用いる。薄層プレートにスポットする試料の量は、30~200 μ gであることが好ましく、50~100 μ gであることがより好ましい。また、展開距離は5cm以上は必要であり、8cm以上であることがより好ましい。

【0010】

薄層クロマトグラフィーの分析方法の一例を挙げると、サンプル50mgをクロロホルム1gに溶解してサンプル液を調製する。次いで、薄層プレートの下部から2cmの位置に、目盛り付きキャピラリーを用いてサンプル液を0.2~1 μ lスポット（原点）する。スポット後、薄層プレートは窒素ガスを用いて十分に乾燥させる。薄層クロマトグラフィー用展開槽に、調製した展開溶媒を0.5~1cmの深さになるまで入れ、サンプルをスポットした薄層プレートを、原点が展開溶媒に直接浸らないように静かに入れる。展開槽に蓋をし、薄層プレート上に上昇してくる溶媒の先端が、薄層プレートの上端から1cmのラインにくるまで静置する。次いで、薄層プレートを展開槽から取りだし、窒素ガスを用いて十分に乾燥させ、沃素を入れた発色槽に入れ、10分間静置する。薄層プレートを取り出し、速やかにデンシトメーターで各スポットのデータを読み込む。図2は、薄層クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムのモデル図である。薄層クロマトグラムの R_f 値とは、原点から面積*濃度が最大である主スポットの先端までの距離 L_1 を、溶媒の展開距離 L で除した値である。

$$Rf \text{ 値} = L_1 / L$$

デンストメーターで読み込んだデータは、画像解析ソフトにより各スポット別の面積*濃度の値から、主成分の純度を算出する。デンストメーターとしては、例えば、CAMAG社のTLC scanner 3などを用い、解析ソフトとしては(CATS) softwareなどを用いることができる。

【0011】

本発明のオキシラン誘導体は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムにおいて、ピーク頂点に相当する分子量をPtopMwとし、原料として用いる化合物ROHの分子量をROHMwとして、

$$P \text{ topE O mol} = (P \text{ topMw} - ROHMw) / 44$$

により求められるオキシランの付加モル数PtopE O molが、PareaMで示される領域のゲル浸透クロマトグラフィーによる重量平均分子量と数平均分子量の比PMmw/mnと、

$$PMmw/mn - \{1 + P \text{ topE O mol} / (1 + P \text{ topE O mol})^2\} \leq 0.02$$

なる関係を満足することが好ましい。PMmw/mn - {1 + PtopE O mol / (1 + PtopE O mol)²}の値が小さいことは、オキシラン誘導体がポアソン分布計算式に近似する多分散度を有し、オキシラン誘導体の分子量分布のポアソン分布からのずれが小さいことを示す。この値が0.02を超えると、医薬用途の原料として均質性が不十分となるおそれがある。

【0012】

本発明のオキシラン誘導体は、化合物ROHとオキシランを反応系中の水分を5ppm以下として反応させる。化合物ROHが脂肪族アルコールである場合、反応系をエタノールなどの水と共沸する溶剤で洗浄し、80～150℃、50mmHg以下の減圧条件下で2時間以上脱水乾燥させたのち、金属ナトリウムなどの脱水剤を加えて蒸留脱水した化合物ROHを原料とし、アルカリ触媒を用いることにより系中の水分を5ppm以下にしたのち、乾燥窒素ガスの存在下にオキシランを連続的に50～130℃、好ましくは80～120℃で反応させることができる。使用するアルカリ触媒としては、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム、これらの化合物ROHのアルコキシド、又はこれらの化合物ROHの溶液などを挙

げることができる。オキシラン誘導体の製造には通常上述のアルカリ触媒の他に、三フッ化硼素や四塩化錫などのルイス酸触媒が用いられているが、酸触媒を用いると本発明のような高分子量の化合物を得ようとする、1,4-ジオキサンなどの環状モノマーや、環状ポリエーテルが副生し、目的の純度の化合物を得ることが困難となるため、好ましくない。また、目的とするオキシラン誘導体の分子量が大きく、反応後期に反応系の粘度が高くなり、反応系の攪拌が困難になることが予想される場合は、いったん反応系の水分を5 ppm以下にしたのち、金属ナトリウムなどの脱水剤を加えて蒸留した、オキシランと反応する官能基を有しない沸点が50℃以上で、目的とするオキシラン誘導体を溶解することができる有機溶剤、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを、目的とするオキシラン誘導体の量の10～1,000%、好ましくは50～200%加えて、オキシランの付加反応を行うことができる。

【0013】

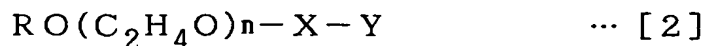
化合物ROHが芳香族アルコールである場合は、前述の方法以外に、下記の方法によっても製造することができる。すなわち、反応系をエタノールなどの水と共沸する溶剤で洗浄し、80～150℃、50 mmHg以下の減圧条件下で1時間以上脱水乾燥させたのち、化合物ROHとナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなどの金属アルコキシド触媒又はメタノール、エタノール、*t*-ブタノールなどの沸点90℃以下の低沸点溶剤希釈物を反応系に入れ、乾燥窒素ガス雰囲気中で反応系を再度50 mmHg以下の減圧下、80℃以下の温度で希釈溶剤を除去するとともに、系中に混入した可能性のある微量水分を共沸脱水し、系中の水分を5 ppm以下にしたのち、乾燥窒素ガスの存在下にオキシランを連続的に50～130℃、好ましくは80～120℃で反応させることができる。

また、目的とするオキシラン誘導体の分子量が大きく、反応後期の反応系の粘度が高くなり反応系の攪拌が困難になることが予想される場合には、いったん反応系の水分を5 ppm以下にしたのち、金属ナトリウムなどの脱水剤を加えて蒸留した、オキシランと反応する官能基を有しない沸点が50℃以上で目的とするオキシラン誘導体を溶解することができるベンゼン、トルエン、キシレンなどの有

機溶剤を、目的とするオキシラン誘導体の量の10～1,000%、好ましくは50～200%加えて、オキシランの付加反応を行うことができる。

【0014】

本発明の他の態様のオキシラン誘導体は、一般式〔2〕で示される構造を有するものである。



一般式〔2〕において、Rは炭素数1～7の炭化水素基であり、nは20～900であり、Xは炭素数1～3の炭化水素基又は $-COCH_2CH_2-$ であり、Yはアミノ基又はカルボキシル基である。

本発明の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体は、ゲル浸透クロマトグラムにおいて、 $PareaM/Parea$ が0.85以上であり、薄層クロマトグラムにおいて、主スポットの純分が98%以上である一般式〔1〕 $RO(C_2H_2O)_nH$ で示されるオキシラン誘導体を原料として用いて製造されるものである。原料として用いる一般式〔1〕で示される化合物は、さらに、 $PareaH/Parea$ が0.05以下であり、 $PMmw/mn - \{1 + PtopEOmol / (1 + PtopEOmol)^2\}$ が0.02以下であることが好ましい。

本発明において、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体の製造方法に特に制限はなく、公知の合成方法を用いて製造することができる。例えば、一般式〔2〕において、Xが $-COCH_2CH_2-$ であり、Yがカルボキシル基であるオキシラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体と無水コハク酸の反応により製造することができる。一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体と無水コハク酸の反応は、触媒を添加することなく行うことができ、あるいは、有機アミン、アルカリ金属、アルカリ金属のアルコール、アルカリ金属の水酸化物を触媒として用いて行うこともできる。反応に際しては、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどの反応溶剤を使用することができる。反応温度は、無触媒の場合は80～150℃とすることが好ましく、触媒を用いる場合は40～130℃とすることが好ましい。

【0015】

一般式〔2〕において、Xがメチレン基であり、Yがカルボキシル基であるオ

キシラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体と、モノクロロ酢酸若しくはモノブromo酢酸又はこれらのナトリウム塩、カリウム塩、メチルエステル、エチルエステルなどのハロゲン化酢酸又はその誘導体との反応により製造することができる。反応は、アルカリ金属、アルカリ金属のアルコラート、アルカリ金属の水酸化物などを触媒として用い、80～150℃で行うことが好ましい。反応に際しては、トルエンなどの反応溶剤を使用することができる。ハロゲン化酢酸の誘導体としてエステルを用いた場合は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体とハロゲン化酢酸エステルの反応生成物にアルカリ水溶液を加えて鹼化処理を行うことにより、Yがカルボキシル基であるオキシラン誘導体とすることができる。反応終了後、反応系のpHを塩酸、硫酸などの鉱酸により調整し、減圧下に脱水することにより、過剰のアルカリ触媒を中和塩として析出させ、ろ過により除去することができる。さらに、高純度の化合物が必要な場合には、得られたオキシラン誘導体をイオン交換樹脂を充填したカラムに通液し、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を樹脂に吸着させ、未反応の一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体を流出させたのち、希酸性条件で一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を脱着させ、脱水することによって高純度の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を得ることができる。

【0016】

一般式〔2〕において、Xがエチレン基であり、Yがカルボキシル基であるオキシラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体とアクリロニトリルを反応させてシアノエチル化したのち、塩酸などを用いて酸性条件下にシアノ基をアミド基に変換し、さらに水酸化ナトリウムなどのアルカリを用いてカルボン酸のアルカリ塩として得ることができる。さらに、高純度の化合物が必要な場合には、得られたオキシラン誘導体をイオン交換樹脂を充填したカラムに通液し、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を樹脂に吸着させ、未反応の一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体を流出させたのち、希酸性条件で一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を脱着させ、脱水することによって高純度の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を得ることができる。

一般式〔2〕において、Xがトリメチレン基であり、Yがアミノ基であるオキ

シラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体にアクリロニトリルを反応させてシアノエチル化したのち、シアノ基に水素添加することによって製造することができる。水素添加は、ラネーニッケルなどの水素添加用触媒を用い、アンモニアガスの存在下、 $5 \sim 50 \text{ kg/cm}^2$ 、 $80 \sim 200^\circ\text{C}$ の条件で行い、反応終了後にろ過により触媒を除去することが好ましい。さらに、高純度の化合物が必要な場合には、特開平 8-165343 号公報に示されるように、シアノエチル化に際して水酸基の封鎖率を低く抑えることにより、ポリアクリロニトリルの副生を防ぎ、水素添加、触媒除去ののち、得られたオキシラン誘導体をイオン交換樹脂を充填したカラムに通液し、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を樹脂に吸着させ、未反応の一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体を流出させたのち、希アルカリ性条件で一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を脱着させ、脱水することによって高純度の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を得ることができる。

【0017】

一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体は、特に生理活性物質の化学修飾剤として有用である。一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体の Y がカルボキシル基である場合は、生理活性物質の骨格中のアミノ基と反応することができる。一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体のカルボキシル基と生理活性物質のアミノ基は、脱水剤の存在下に直接反応させることもできるが、対象生理活性物質が酵素などの変性しやすいものであって、過激な反応条件を適用することができない場合は、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体にさらにヒドロキシサクシンイミドなどのカルボキシル基をもつ活性化剤をジシクロヘキシルイミドなどの脱水剤の存在下反応させた誘導体を用いることもできる。この場合、生理活性物質と得られた誘導体は緩衝液中で混合するだけで反応することができる。

また、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体の Y がアミノ基である場合は、生理活性物質の骨格中のカルボキシル基と反応することができる。一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体のアミノ基と生理活性物質のカルボキシル基は、脱水剤の存在下に直接反応させることもできるが、対象生理活性物質が酵素などの変性しやすいものであって、過激な反応条件を適用することができない場合は

、いったん他の化合物と反応させて誘導体化したのち、生理活性物質と反応させることが好ましい。

さらに、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体は、リポソームなどの生理活性物質を内包した薬剤運搬用キャリアーの表面修飾にも使用することができる。この場合、反応はリポソームの構成成分であるリン脂質の一種であるホスファチジルエタノールアミンと、一般式〔2〕のYがアミノ基であるオキシラン誘導体にコハク酸などのスペーサーなどを介して後反応させてもよい。

【0018】

【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

塩化カルシウム脱水管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、注入管、攪拌器及び温度計を取り付けた容量5リットルのオートクレーブに、脱水トルエン（試薬：水分2.8ppm）3リットルを取り、90℃に昇温して30分間攪拌したのち、オートクレーブに付属するブローラインと仕込みラインを十分に逆洗し、窒素ガス加圧下に全量を排出した。各ラインを、トルエンミストがでなくなるまで窒素ガスで十分にパージし、5mmHg以下の真空下120±10℃で5時間反応系を乾燥した。

（反応系水分5ppm以下の証明）

容量5リットルのオートクレーブに、脱水トルエン（水分2.8ppm）4リットルを窒素ガス加圧下に圧入し、30分間攪拌したのち、全量を事前に150℃恒温槽で3時間乾燥した圧力容器に抜き取った。抜き取ったトルエンの水分は2.9ppmであり、反応系の計算水分値は0.1ppmであることが確かめられた。

再び各ラインをトルエンミストがでなくなるまで窒素ガスで十分にパージしたのち、5mmHg以下の真空下120±10℃で5時間反応系を乾燥した。

（原料の調製）

事前に130℃恒温槽で3時間乾燥した攪拌装置、精留管、温度計、冷却管、塩化カルシウム乾燥管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、蒸留用温度計、容量2リットルの4つ口フラスコ、二股管及び容量1リットルのナス形フラスコ2個を

用いて蒸留装置を組み立てた。組み立てた蒸留装置の4つ口フラスコに、脱水メタノール〔関東化学(株)、試薬：水分98 ppm〕1 kgを取った。次いで、金属ナトリウム10 gを入れ、窒素ガス雰囲気下で金属ナトリウムが完全に溶解するまで攪拌した。緩やかに窒素ガスを流しながら徐々に昇温し、常圧で単蒸留を行った。初留200 gを取ったのち、本留500 gを採取した。本留として得られた脱水蒸留メタノールの水分は、0.5 ppmであった。

得られた脱水蒸留メタノール480 g (15モル)に、窒素ガス雰囲気下で金属ナトリウム46 g (2モル)を加えて完全に溶解するまで攪拌し、析出する若干の濁り物質を、窒素ガス雰囲気下で加圧ろ過し、ナトリウムメトキシド2モル/メタノール13モル混合液からなる高純度ナトリウムメトキシドのメタノール溶液を調製した。

【0019】

容量5リットルのオートクレーブに乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を 1.0 kg/cm^2 に調整した。次いで、調製した高純度ナトリウムメトキシドのメタノール溶液52.4 gをシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入した。

90℃まで昇温したのち、 $100 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 3 kg/cm^2 以下の条件で、注入管よりオキシラン1,980 gを強攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、 $100 \pm 2^\circ\text{C}$ の温度範囲で、さらに5時間攪拌を続けた。次いで、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHgで1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N 塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下75～85℃、50～100 mmHgの条件で脱水し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン1,950 gを得た。

得られた反応生成物について、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) による測定を行った。GPCの条件は、GPCシステムとしてSHODEX GPC SYSTEM-11、示差屈折計としてSHODEX RI-71、GPCカラムとしてSHODEX KF804 L ($\phi 8 \text{ mm} \times 300 \text{ mm}$) 3本を直列に連結して用い、カラム恒温槽温度を40℃とし、展開溶媒としてテトラヒドロフランを1

ml/分の流速で流し、サンプルの0.1%溶液を0.1ml注入し、溶出曲線をBOWIN GPC計算プログラムで解析した。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図3に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間23.375、P_{top}の保持時間25.367、溶出曲線のP_{base}Lからの高さがP_{top}Hの高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ24.829と26.025であり、溶出終了点の保持時間27.200であり、P_{area}は643,168であり、P_{area}Mは585,895であり、P_{area}Hは26,477であった。この結果から、

$$P_{area}M/P_{area}=0.911$$

$$P_{area}H/P_{area}=0.041$$

と算出される。

また、P_{top}M_wは2,060であり、P_M_w/m_nは1.0238であり、P_{top}E_Om_{ol}は46.09なので、

$$P_{M}w/m_n - \{1 + P_{top}E_{O}mol / (1 + P_{top}E_{O}mol)^2\} = 0.003$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。使用した薄層板は、シリカゲル60ガラス薄層板（メルク社製）であり、展開溶媒は、クロロホルムとメタノールの容量比85:15の混合溶媒である。得られた薄層クロマトグラムを、図4に示す。得られた薄層クロマトグラムの主スポットのR_f値は0.588であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分99.87%、不純物0.13%であった。

【0020】

実施例2

事前に130℃恒温槽で3時間乾燥した攪拌装置、精留管、温度計、冷却管、塩化カルシウム乾燥管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、蒸留用温度計、容量5リットルの4つ口フラスコ、二股管及び容量3リットルのナス形フラスコ2個を用いて蒸留装置を組み立てた。組み立てた蒸留装置の4つ口フラスコに、脱水トルエン（試薬）を4kg取った。次いで、金属ナトリウム10gを入れ、窒素ガス雰囲気下で3時間攪拌した。緩やかに窒素ガスを流しながら徐々に昇温し、常圧で単蒸留を行った。初留480gを取ったのち、本留2,120gを採取した。

本留として得られた脱水精製トルエンの水分は、0.1 ppmであった。

実施例 1 と同様にして洗浄及び乾燥した容量 5 リットルのオートクレーブに、乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を 1.0 kg/cm²に調整した。次いで、実施例 1 で調製した高純度ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 21.0 g をシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入したのち、調製した脱水精製トルエン 750 g を、空気と接触しないようにシリンジに取り、オートクレーブの注入口から圧入した。

90℃まで昇温したのち、110±2℃、3 kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン 2,238 g を強撹拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、100±2℃の温度範囲で、さらに 5 時間撹拌を続けた。次いで、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHg で 1 時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N 塩酸で pH を 7.0 に調整したのち、窒素ガス雰囲気下 75～85℃、50～100 mmHg の条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン 2,140 g を得た。

得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして GPC 測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図 5 に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間 22.500、P_{top}の保持時間 23.542、溶出曲線の P_{baseL}からの高さが P_{topH}の高さの 1/5 になる 2 点の保持時間がそれぞれ 23.163 と 24.088 であり、溶出終了点の保持時間 25.217 であり、P_{area}は 769,726 であり、P_{areaM}は 706,513 であり、P_{areaH}は 16,731 であった。この結果から、

$$P_{areaM}/P_{area} = 0.918$$

$$P_{areaH}/P_{area} = 0.022$$

と算出される。

また、P_{topMw}は 5,800 であり、P_{Mmw/mn}は 1.0151 であり、P_{topEOmol}は 131.09 なので、

$$P_{Mmw/mn} - \{1 + P_{topEOmol}/(1 + P_{topEOmol})^2\} = 0.008$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして薄層クロマトグラフィによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の R_f 値は 0.532 であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分 99.6%、不純物 0.4% であった。

【0021】

実施例 3

実施例 1 と同様にして洗浄及び乾燥した容量 5 リットルのオートクレーブに、乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を 1.0 kg/cm² に調整した。次いで、実施例 1 で調製した高純度ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 10.48 g をシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入したのち、実施例 2 で調製した脱水精製トルエン 1,200 g を空気と接触しないようにシリンジに取り、オートクレーブの注入口から圧入した。

90℃まで昇温したのち、110±2℃、3 kg/cm² 以下の条件で、注入管よりオキシラン 2,400 g を強撹拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、110±0.2℃の温度範囲で、さらに 5 時間撹拌を続けた。次いで、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHg で 1 時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N 塩酸で pH を 7.0 に調整したのち、窒素ガス雰囲気下、75～85℃、50～100 mmHg の条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン 2,256 g を得た。

得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして GPC 測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図 6 に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間 20.200、P_{top} の保持時間 22.117、溶出曲線の P_{base}L からの高さが P_{top}H の高さの 1/5 になる 2 点の保持時間がそれぞれ 21.775 と 22.767 であり、溶出終了点の保持時間 24.617 であり、P_{area} は 638,118 であり、P_{area}M は 605,970 であり、P_{area}H は 17,853 であった。この結果から、

$$P_{area}M / P_{area} = 0.887$$

$$P_{area}H / P_{area} = 0.026$$

と算出される。

また、 P_{topMw} は12,730であり、 PM_{mw}/mn は1.0164であり、 $P_{topEOmol}$ は288.59なので、

$$PM_{mw}/mn - \{1 + P_{topEOmol} / (1 + P_{topEOmol})^2\} = 0.013$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の R_f 値は0.442であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分99.2%、不純物0.8%であった。

【0022】

実施例4

実施例2と同様にして、脱水精製トルエン1,450g（水分0.2ppm）を調製した。

（原料の調製）

事前に130℃恒温槽で3時間乾燥した攪拌装置、精留管、温度計、冷却管、塩化カルシウム乾燥管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、蒸留用温度計、容量5リットルの4つ口フラスコ、二股管及び容量2リットルのナス形フラスコ2個を用いて蒸留装置を組み立てた。組み立てた蒸留装置の4つ口フラスコに、脱水エタノール（試薬）3kgを取り、さらに金属ナトリウム10gを入れて、窒素ガス雰囲気下で完全に溶解するまで攪拌した。緩やかに窒素ガスを流しながら徐々に昇温し、常圧で単蒸留を行った。初留450gを取ったのち、本留1,820gを採取した。本留として得られた脱水蒸留エタノールの水分は、0.2ppmであった。

得られた脱水蒸留エタノール690g（15モル）に、窒素ガス雰囲気下で金属ナトリウム46g（2モル）を入れて完全に溶解するまで攪拌し、析出する若干の濁り物質を、窒素ガス雰囲気下で加圧ろ過し、ナトリウムエトキシド2モル／エタノール13モル混合液からなる高純度ナトリウムエトキシドのエタノール溶液を調製した。

実施例1と同様にして洗浄及び乾燥した容量5リットルのオートクレーブに、

乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を1.0 kg/cm²に調整した。次いで、高純度ナトリウムエトキシドのエタノール溶液7.34 gをシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入した。次いで、脱水精製トルエン1,200 gを空気と接触しないようにシリンジに取り、オートクレーブの注入口から圧入した。

90℃まで昇温したのち、110±2℃、4 kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン2,016 gを強撹拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、110±0.2℃の温度範囲で、さらに5時間撹拌を続けた。次に、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHgで1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下75～85℃、50～100 mmHgの条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、エトキシポリオキシラン1,905 gを得た。

得られた反応生成物について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図7に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間19.800、P_{top}の保持時間21.158、溶出曲線のP_{baseL}からの高さがP_{topH}の高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ20.813と22.017であり、溶出終了点の保持時間24.133であり、P_{area}は772,936であり、P_{areaM}は678,333であり、P_{areaH}は17,510であった。この結果から、

$$P_{areaM} / P_{area} = 0.878$$

$$P_{areaH} / P_{area} = 0.023$$

と算出される。

また、P_{topMw}は20,861であり、P_{Mmw/mn}は1.0223であり、P_{topE O mol}は473.07なので、

$$P_{Mmw/mn} - \{1 + P_{topE O mol} / (1 + P_{topE O mol})^2\} = 0.020$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分のR_f値は0.

412であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分98.9%、不純物1.1%であった。

【0023】

実施例 5

実施例1と同様にして洗浄及び乾燥した容量5リットルのオートクレーブに、乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を1.0 kg/cm²に調整した。次いで、ベンジルアルコール〔純度99.9重量%：水分1,350 ppm：関東化学(株)、試薬〕108.1 gと、実施例1で調製した脱水蒸留メタノール300 gを入れ、窒素ガス雰囲気下、55～70℃、10～50 mmHgで3時間脱水、脱溶剤を行った。次に、乾燥窒素ガスを用いてオートクレーブを0.5 kg/cm²に加圧し、オートクレーブの底栓弁より水分測定用サンプル43.2 gを抜きとって水分を測定したところ、2.3 ppmであった。

オートクレーブにナトリウムメトキシド〔東ソー(株)〕4.8 g及び実施例1で調製した脱水蒸留メタノール200 gを入れ、窒素ガス雰囲気下、55～70℃、10～50 mmHgで5時間脱水、脱溶剤を行った。次いで、乾燥窒素ガスを用いて、オートクレーブを1.0 kg/cm²に加圧した。

90℃まで昇温したのち、100±2℃、4 kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン2,358 gを強撹拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、100±0.2℃の温度範囲で、さらに5時間撹拌を続けた。次に、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHgで1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下、75～85℃、50～100 mmHgの条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、ベンジロキシポリオキシラン2,293 gを得た。

得られた反応生成物について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図8に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間22.050、P_{top}の保持時間24.008、溶出曲線のP_{base}Lからの高さがP_{top}Hの高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ23.608と24.533であり、溶出終了点の保持時間25.983であり、P_{are}

aは717,393であり、PareaMは656,946であり、PareaHは23,737であった。この結果から、

$$PareaM / Parea = 0.916$$

$$PareaH / Parea = 0.033$$

と算出される。

また、PtopMwは4,442であり、PMmw/mnは1.0155であり、PtopEomolは98.49なので、

$$PMmw / mn - \{1 + PtopEomol / (1 + PtopEomol)^2\} = 0.006$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分のRf値は0.561であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分99.4%、不純物0.6%であった。

【0024】

比較例1

実施例1と同様にして洗浄及び乾燥した容量5リットルのオートクレーブに、脱水メタノール〔試薬：関東化学(株)、水分98ppm〕28.8g(0.9モル)とナトリウムメトキシド〔東ソー(株)〕5.4g(0.1モル)を入れ、30℃以下の温度で、素早く窒素ガス置換を行ったのち、150±10℃、3kg/cm²の条件で注入管よりオキシラン1,980gを、攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、150±10℃の温度範囲で、さらに3時間攪拌を続けた。次に、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100mmHgで1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1N塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下75～85℃、50～100mmHgの条件で脱水し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン1,932gを得た。

得られた反応生成物について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図9に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間22.983、Ptopの保持時間25.417、溶出曲線のPb

aseLからの高さがPtopHの高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ24.871と26.021であり、溶出終了点の保持時間27.233であり、Pareaは688,244であり、PareaMは607,608であり、PareaHは55,817であった。この結果から、

$$PareaM/Parea = 0.883$$

$$PareaH/Parea = 0.081$$

と算出される。

また、PtopMwは2,004であり、PMmw/mnは1.0212であり、PtopEomolは44.82なので、

$$PMmw/mn - \{1 + PtopEomol / (1 + PtopEomol)^2\} = 0.0001$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムを、図10に示す。主成分のRf値は0.608であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分96.23%、不純物3.77%であった。

【0025】

比較例2

一般的に工業的に行われているオキシラン誘導体の合成方法に準じて、ベンジロキシポリオキシランの合成を行った。容量5リットルのオートクレーブを石鹼水で洗浄したのち、水道水3リットルを用いて2回すすぎ洗いをを行った。次いで、ミストが出なくなるまで窒素ガスで十分にパージした。

実施例5で使用したベンジルアルコール〔純度99.9%：水分1,350ppm：関東化学(株)、試薬〕64.86gと水酸化カリウム4.8gを入れ、窒素ガス雰囲気下、70～90℃、100～200mmHgで0.5時間脱水を行った。次いで、窒素ガスを用いてオートクレーブを1.0kg/cm²に加圧した。

90℃まで昇温したのち、150±10℃、4kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン2,568gを攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、150±10℃の温度範囲で、さらに2時間攪拌を続けた。次に、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100mmHg

で1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1N塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下、75~85℃、50~100mmHgの条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、ベンジロキシポリオキシラン2,475gを得た。

得られた反応生成物について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図11に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間21.758、P_{top}の保持時間23.550、溶出曲線のP_{base}Lからの高さがP_{top}Hの高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ23.183と24.083であり、溶出終了点の保持時間25.942であり、P_{area}Lは690,474であり、P_{area}Mは536,228であり、P_{area}Hは92,494であった。この結果から、

$$P_{areaM}/P_{area} = 0.777$$

$$P_{areaH}/P_{area} = 0.134$$

と算出される。

また、P_{top}M_wは5,859であり、P_{Mw}/m_nは1.0137であり、P_{top}E_Om_{ol}は130.70なので、

$$P_{Mw}/m_n - \{1 + P_{top}E_{O}m_{ol} / (1 + P_{top}E_{O}m_{ol})^2\} = 0.006$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分のR_f値は0.561であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分82.31%、不純物17.69%であった。

【0026】

比較例3

市販のメトキシポリオキシラン [Aldrich製試薬: poly(ethylene glycol) methyl ether: 型番20、251-7、M_w=5,000] について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図12に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間21.650、P_{top}の保持時間23.592、溶出曲線のP_{base}

Lからの高さがP_{topH}の高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ23.204と24.108であり、溶出終了点の保持時間25.508であり、P_{area}は790,168であり、P_{areaM}は707,655であり、P_{areaH}は47,378であった。この結果から、

$$P_{areaM}/P_{area}=0.896$$

$$P_{areaH}/P_{area}=0.060$$

と算出される。

また、P_{topMw}は5,638であり、P_{Mw/mn}は1.0150であり、P_{topE_{omol}}は127.4なので、

$$P_{Mw/mn}-\{1+P_{topE_{omol}}/(1+P_{topE_{omol}})^2\}=0.007$$

と算出される。

また、この試料について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分のR_f値は0.535であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分97.30%、不純物2.70%であった。

【0027】

比較例4

高純度メトキシポリオキシランとして市販されているメトキシポリオキシラン [Polymer Laboratory社製：型番Methoxy-PEG MP-12800：Mw=12,800] について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図13に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間20.500、P_{top}の保持時間22.150、溶出曲線のP_{baseL}からの高さがP_{topH}の高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ21.553と25.558であり、溶出終了点の保持時間26.333であり、P_{area}は694,471であり、P_{areaM}は617,697であり、P_{areaH}は13,759であった。この結果から、

$$P_{areaM}/P_{area}=0.889$$

$$P_{areaH}/P_{area}=0.020$$

と算出される。

また、 P_{topMw} は12,507であり、 PM_{mw}/mn は1.0527であり、 $P_{topEOmol}$ は283.52なので、

$$PM_{mw}/mn - \{1 + P_{topEOmol} / (1 + P_{topEOmol})^2\} = 0.049$$

と算出される。

また、この試料について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の R_f 値は0.439であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分96.90%、不純物3.10%であった。

実施例1～5及び比較例1～4の結果を、まとめて第1表に示す。

【0028】

【表 1】

第1表

	ゲル浸透クロマトグラフィー			薄層クロマトグラフィー	
	$\frac{\text{PareaM}}{\text{Parea}}$	$\frac{\text{PareaH}}{\text{Parea}}$	A ¹⁾	Rf値	主スポットの純分 (%)
実施例1	0.911	0.041	0.003	0.588	99.87
実施例2	0.918	0.022	0.008	0.532	99.6
実施例3	0.887	0.026	0.013	0.442	99.2
実施例4	0.878	0.023	0.020	0.412	98.9
実施例5	0.916	0.033	0.006	0.561	99.4
比較例1	0.883	0.081	0.0001	0.608	96.23
比較例2	0.777	0.134	0.006	0.561	82.31
比較例3	0.896	0.060	0.007	0.535	97.30
比較例4	0.889	0.020	0.049	0.439	96.90

[注] 1) $\text{PM}_{\text{mw}}/\text{mn} - \{1 + \text{P}_{\text{topEOmol}} / (1 + \text{P}_{\text{topEOmol}})^2\}$

[注] 1) $\text{PM}_{\text{MW}}/\text{mn} - \{1 + \text{P}_{\text{topEOmol}} / (1 + \text{P}_{\text{topEOmol}})^2\}$

【0029】

実施例 6

実施例 2 で製造したメトキシポリオキシラン ($\text{Mw} = 5,800$) を用いて、薬剤修飾用オキシラン誘導体を合成した。

メトキシポリオキシラン ($\text{Mw} = 5,800$) 58.0 g (0.01 モル)、トルエン 300 ml 及び無水コハク酸 1.3 g (0.013 モル) を窒素ガス吹き込み管

、攪拌装置、冷却管、温度計を取り付けた容量 1 リットルの 4 つ口フラスコに入れ、窒素ガス気流下に攪拌しながら 80℃ に昇温した。トリエチルアミン 1.00 g (0.01 モル) を加えて、緩やかに還流するまで昇温し、還流を 3 時間続けた。次いで、 $80 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 、10~100 mmHg 以下の条件で脱溶剤を行ったのち、水 300 g を入れて完全に溶解させた。

強酸性陽イオン交換樹脂 [ダイヤイオン SKN-1、三菱化学(株)] 100 g を充填したカラムに反応混合物の全量を通し、カラムからの流出液を分液ロートに入れ、塩化ナトリウム 30 g を加えて完全に溶解するまで攪拌した。さらに、ジクロロメタン 300 g を加えて 5 分間強振したのち、20 分間静置してジクロロメタン層である下層を分取した。得られたジクロロメタン層を容量 1 リットルのスリ付きナス形フラスコに取り、 $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ でロータリーエバポレーターを用いて乾固するまで濃縮した。次に、クロロホルム 200 g をナス形フラスコに入れ、 $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で 30 分間攪拌し、大部分の固形物を溶解させた。不溶分として析出した塩化ナトリウムをろ別したのち、再度ロータリーエバポレーターを用いて乾固するまで濃縮し、メトキシポリオキシランモノコハク酸エステル 46.8 g を得た。

得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルについて、液体クロマトグラフィーによる分析を行った。液体クロマトグラフィーは、クロマトグラフとして Shimadzu LC-10A、検出器として示差屈折計 ($\times 0.25$)、溶離液として 5 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 8.0)、流量 1 ml/分、カラムとして ASAHIPAK ES-502N (I.D. 7.5 mm \times 100 mm) を用い、カラム温度 30℃、サンプルサイズ 1% \times 20 μ l の条件で行った。得られた液体クロマトグラムを、図 14 に示す。このクロマトグラムから、得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルは、主成分であるメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルと未反応のメトキシポリオキシランのみからなることが分かる。液体クロマトグラフィーにより求めた主成分の純度は、94.2 重量%である。

比較例 5

実施例 2 で製造したメトキシポリオキシランの代わりに、比較例 3 で分析した

市販のメトキシポリオキシラン (Aldrich 製、試薬、 $M_w = 5,000$) を用い、実施例 6 と同様にして、メトキシポリオキシランモノコハク酸エステルを合成した。

得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルについて、実施例 6 と同様にして、液体クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた液体クロマトグラムを、図 15 に示す。このクロマトグラムから、得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルは、主成分であるメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルと未反応のメトキシポリオキシランの他に、種々の不純物を含んでいることが分かる。液体クロマトグラフィーより求めた主成分の純度は、83.6 重量%であった。

実施例 6 及び比較例 5 の結果から、本発明方法により得られるメトキシポリオキシランを用いると、純度の高い誘導体を容易に得ることができることが分かる。

【0030】

実施例 7

実施例 6 で製造したメトキシポリオキシランモノコハク酸エステル 5.9 g (0.001 モル) 及びクロロホルム 100 ml を、容量 300 ml の共栓付きナス形フラスコに入れて、完全に溶解するまで攪拌した。次いで、疎水性で、かつアミノ基を有する薬剤であるアドリアマイシン [メルク製; 試薬: 型番 100788] 516 mg (0.00095 モル) を加えて、均一になるまで攪拌した。次に、脱水剤であるジシクロヘキシルカルボジイミド [DCC: 関東化学(株)、試薬: 型番 10190-00] 206.3 mg (0.001 モル) を加えて、 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ で 3 時間攪拌を行った。さらに、イオン交換水 $200 \mu\text{l}$ を加えて $50 \pm 5^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した。析出してくるジシクロヘキシル尿素 (DCU) をろ過により除去したのち、ろ液をエバポレーターを用いて、濃縮、乾固させた。得られた固形物に再びクロロホルム 10 g を加えて完全に溶解させたのち、ヘキサン 100 g を攪拌しながら徐々に加えて結晶を析出させた。結晶が析出した液を、室温で 3 時間攪拌したのち、結晶をろ別した。得られた結晶を、室温で 1.0 ~ 50 mmHg の真空下で、12 時間乾燥させ残留する溶剤を除去した。得られた結晶の酸価は、0

.0であり、収量は5.6 gであった。

得られた結晶1 gをスクリー管にとり、イオン交換水20 gを加えて、40℃で30分間攪拌したのち、650 nmにおける透過率を測定したところ、透過率は99.5%であった。

比較例 6

実施例 6 で製造したメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルの代わりに、比較例 5 で製造したメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルを用い、実施例 7 と同様にして、アドリアマイシンとの反応及び精製を行った。

得られた結晶について、実施例 7 と同様にして650 nmにおける透過率を測定したところ、透過率は72.8%であり、水溶液の外観は白く濁っていた。これは、メトキシポリオキシランモノコハク酸エステルに含まれる不純物であるポリオキシランジコハク酸エステル1 モルとアドリアマイシン2 モルが反応した薬剤が生成し、アドリアマイシンの疎水性が十分にポリオキシランにより緩和されなかったため、白濁したものと考えられる。

実施例 8

特開平 8-165343 号公報に示された方法に準じて一般式〔2〕で示される化合物の合成を試みた。

2 リットル 4 つ口フラスコに、還流装置、窒素ガス吹き込み管、温度計、攪拌装置、滴下ロートを取り付け、実施例 3 で製造したメトキシポリオキシラン (P_{top}Mw=12,730) 254.6 g (0.02 モル) 及びアセトニトリル 1,000 g、10 重量% NaOH 水溶液 1.5 g を入れ、窒素ガスを吹き込みながら攪拌し温度を 30±2℃に保ち、メトキシポリオキシランが完全に溶解するまで攪拌した。次いで、滴下ロートにアクリロニトリル 4.5 g とアセトニトリル 40 g を入れ、30±2℃で2時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度でさらに2時間熟成したのち、アルカリ吸着剤キョーワード KW#700 [協和化学工業(株)製品、商品名] を10 g 入れ、同温度で30分攪拌したのち、加圧ろ過して触媒を除去した。次いでろ液の全量を2リットルすり付きナス形フラスコに入れ、ロータリーエバポレーターを用いて30 mmHg以下の減圧下 80±10℃で、未反応のアクリロニトリル及び溶剤のアセトニトリルを留去し、シアノエチル化メ

トキシポリオキシラン 243 g を得た。

次いで、得られたシアノエチル化メトキシポリオキシラン 200 g とトルエン 200 g 及びラネーニッケル触媒である Ni-5316P (ENGELHARD DE MEERN B.V. 製品) 12 g を水素還元用オートクレープに入れ、攪拌しながら 60℃ に保持しアンモニアガスにより圧力を 7 kg/cm^2 まで加圧した。次いで温度を $130 \pm 5^\circ\text{C}$ にコントロールして水素ガスを徐々に圧入し、圧力を $35 \pm 5 \text{ kg/cm}^2$ に保持して 5 時間反応を行った。温度を $70 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、ブローして圧力を大気圧に戻した後、加圧過程により触媒を除去した。次いでろ液の全量を 1 リットルナス形フラスコにとりロータリーエバポレーターを用いて 30 mmHg 以下の減圧下 $80 \pm 10^\circ\text{C}$ で、アンモニア及びトルエンを留去し粗メトキシポリオキシランモノアミン 184 g を得た。

続いて定法により再生処理した塩基交換型イオン交換樹脂 DIAION PK-216 [三菱化学(株)製品、商品名] 100 g をカラムに充填し、粗メトキシポリオキシランモノアミン 10 g をイオン交換水 90 g に溶解させ、イオン交換水で満たしたカラムに毎分 0.8 ml の流速で流した。カラムの液面が充填樹脂の境界面と同じレベルになった時点で、イオン交換水 1 リットルを毎分 3.3 ml の流速で流した。次いで 5 重量% アンモニア水 0.5 リットルを毎分 0.8 ml の流速で流した。次に捕集した流出液を凍結乾燥することにより目的のメトキシポリオキシランモノアミン 7.5 g を得た。

得られたメトキシポリオキシランモノアミンの全アミン価は 4.30 であり、1 級アミン価 4.30、2 級アミン及び 3 級アミン価は 0 であった。アミン価より算出したメトキシポリオキシランモノアミンの純度は 98.0% であった。

得られたメトキシポリオキシランモノアミンについて、液体クロマトグラフィーによる分析を行った。液体クロマトグラフィーは、カラム: TSK gel SP-5PW (東ソー株式会社製、商品名)、展開溶媒: 2 mM 磷酸緩衝液 (pH 7.4)、カラムオープン温度: 30℃、サンプル濃度: 0.5 (w/v) %、サンプル注入量: 20 μl 、流量: 0.5 ml/分の条件で行った。得られた液体クロマトグラムを、図 16 に示す。このクロマトグラムから、得られたメトキシポリオキシランモノアミンは、主成分であるメトキシポリオキシランモノアミンと極め

て微量の未反応のメトキシポリオキシランのみからなることが分かる。

【0031】

【発明の効果】

本発明のオキシラン誘導体は、高純度かつ高分子量のモノアルコキシポリオキシランであって、低分子量及び高分子量の副生物や他の不純物の含有量が少なく、分子量的及び極性的に均一な分布を有しているために、近年医薬分野で注目されている種々のドラッグデリバリーシステムの原料である末端変性オキシラン化合物の出発物質として有用である。本発明の製造方法により、高純度かつ高分子量の末端変性オキシラン化合物を容易に得ることができる。また、本発明のオキシラン誘導体を出発原料とする末端変性オキシラン化合物は、分子量分布が均一で、かつ不純物を含まないのので、薬剤の設計評価を正確に行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、オキシラン誘導体のゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムのモデル図である。

【図2】

図2は、薄層クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムのモデル図である。

【図3】

図3は、実施例1のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図4】

図4は、実施例1のメトキシポリオキシランの薄層クロマトグラムである。

【図5】

図5は、実施例2のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図6】

図6は、実施例3のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図 7】

図 7 は、実施例 4 のエトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図 8】

図 8 は、実施例 5 のベンジロキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図 9】

図 9 は、比較例 1 のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図 10】

図 10 は、比較例 1 のメトキシポリオキシランの薄層クロマトグラムである。

【図 11】

図 11 は、比較例 2 のベンジロキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図 12】

図 12 は、比較例 3 のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図 13】

図 13 は、比較例 4 のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

【図 14】

図 14 は、実施例 6 のメトキシポリオキシランモノコハク酸エステル液体クロマトグラムである。

【図 15】

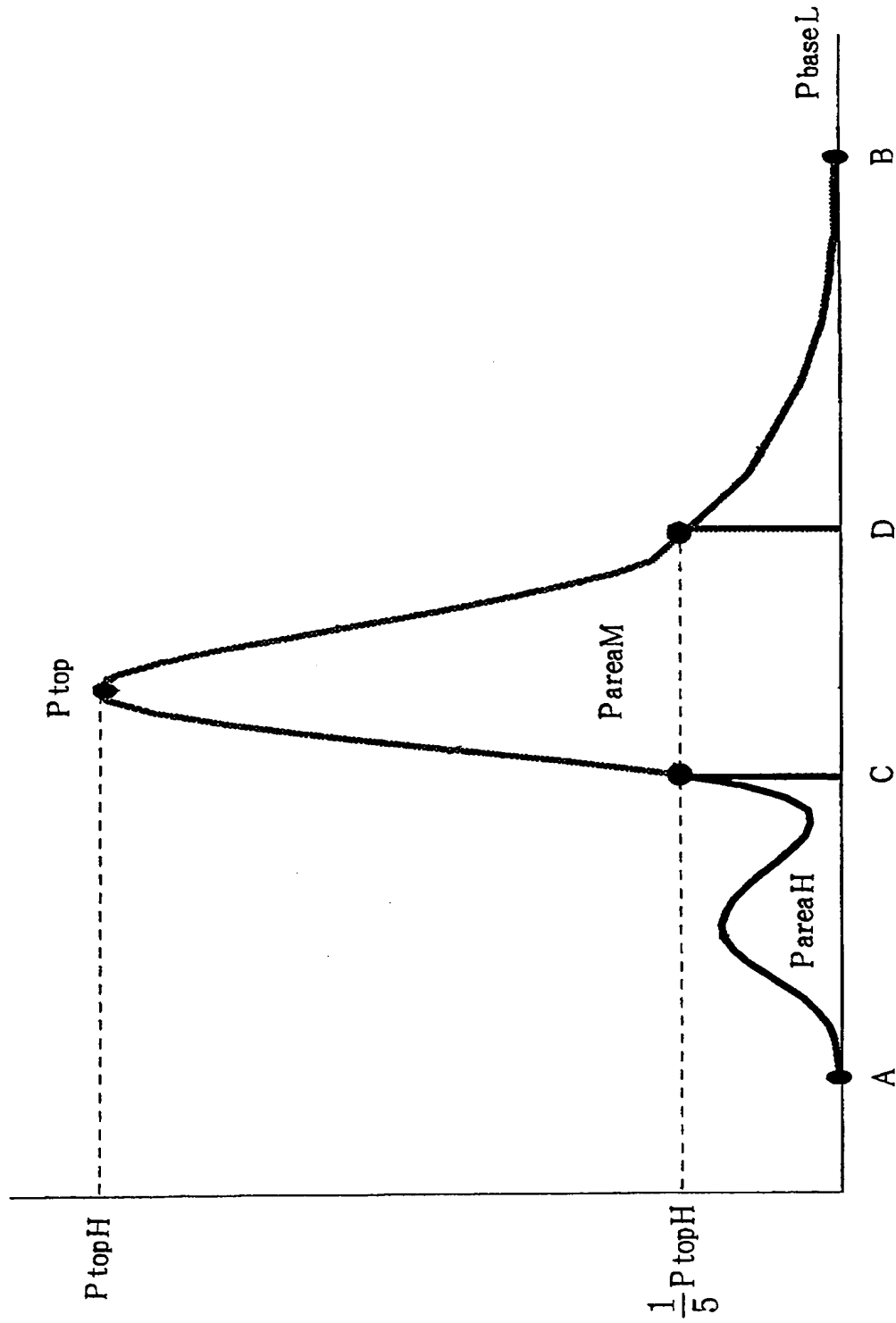
図 15 は、比較例 5 のメトキシポリオキシランモノコハク酸エステル液体クロマトグラムである。

【図 16】

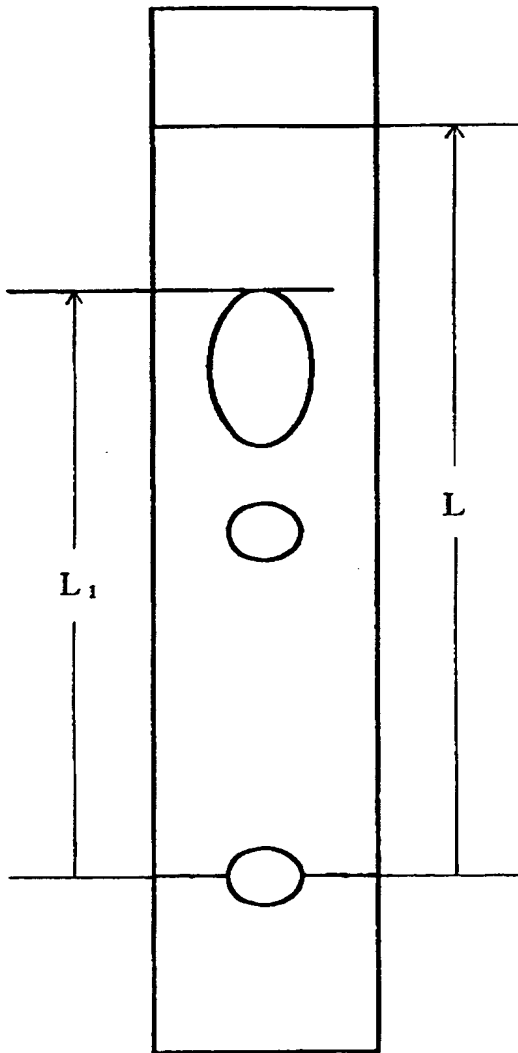
図 16 は、実施例 8 のメトキシポリオキシランモノアミンの液体クロマトグラムである。

【書類名】 図面

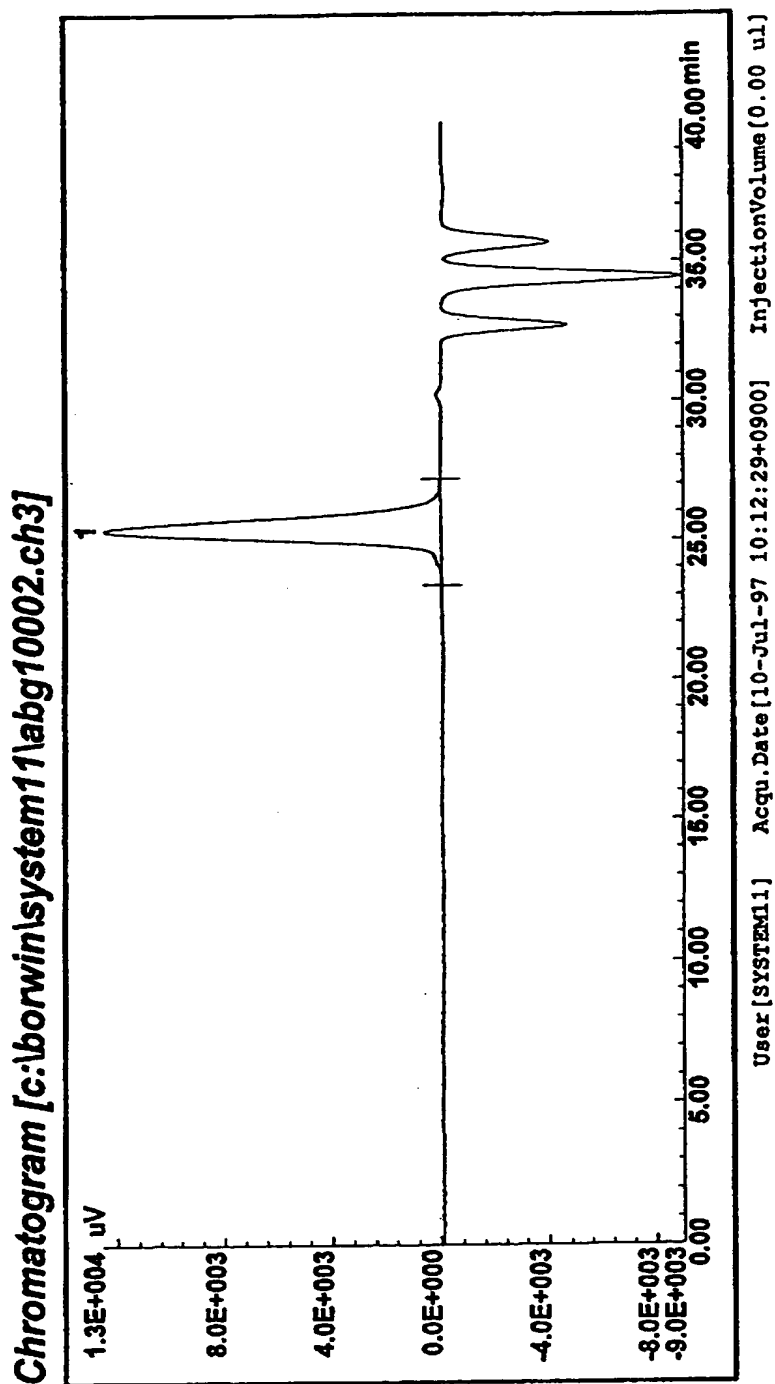
【図 1】



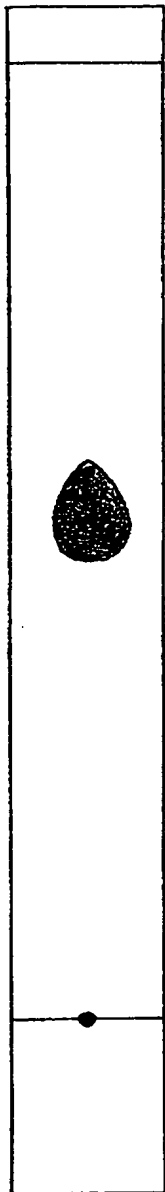
【図 2】



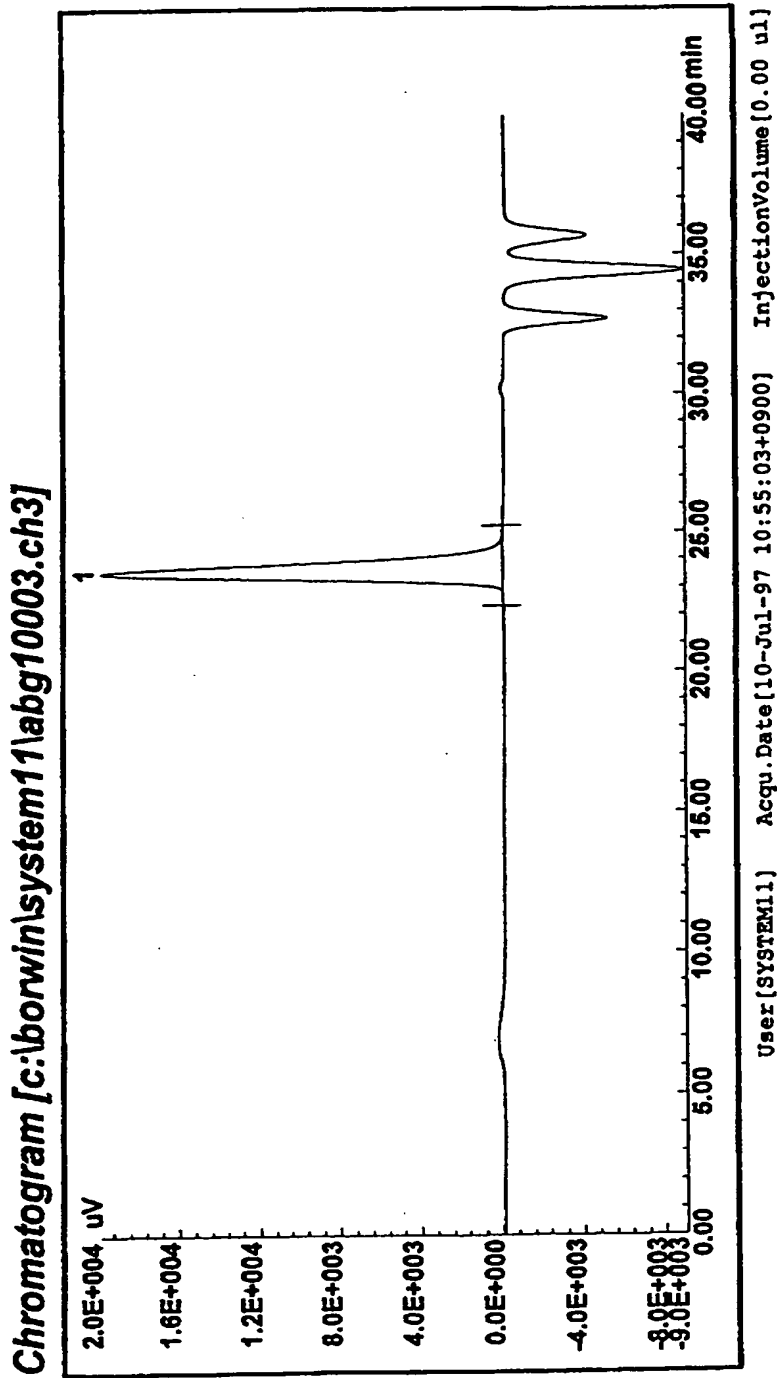
【図 3】



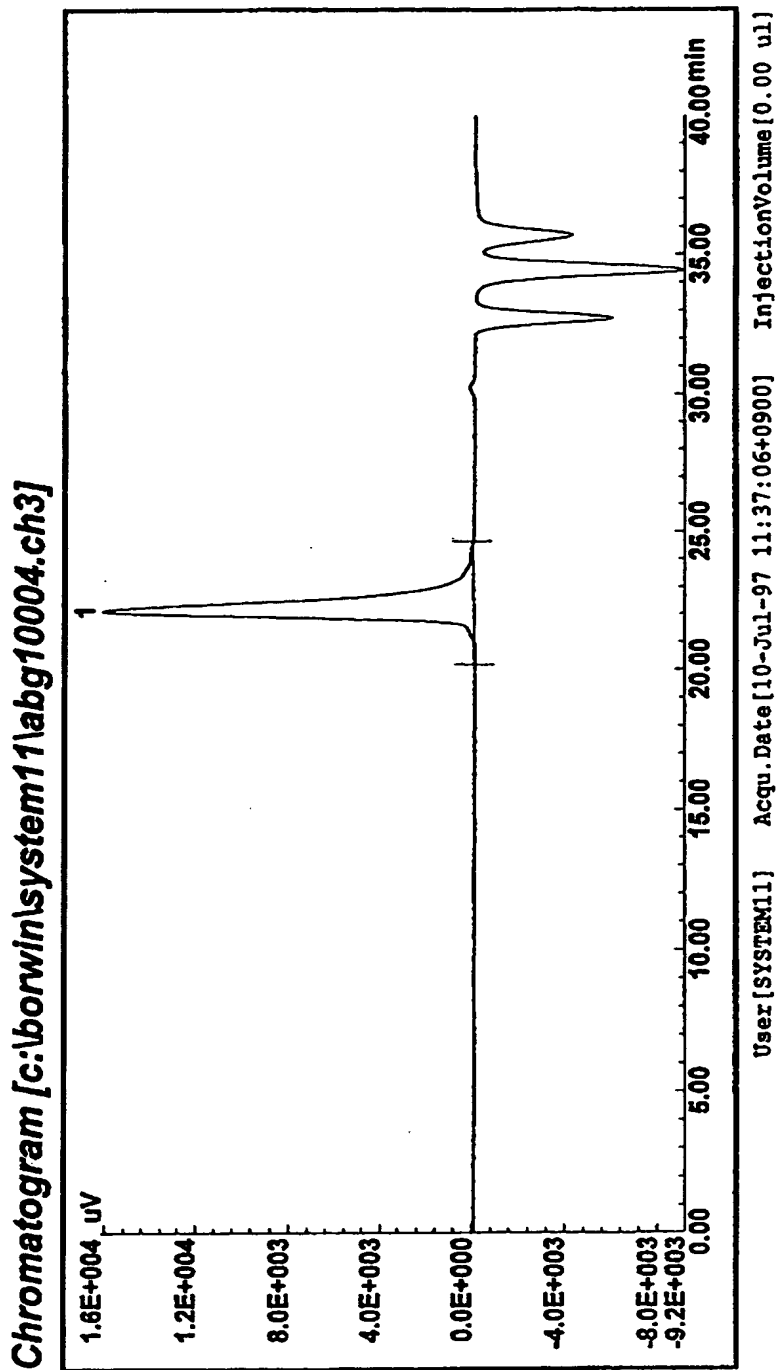
【図4】



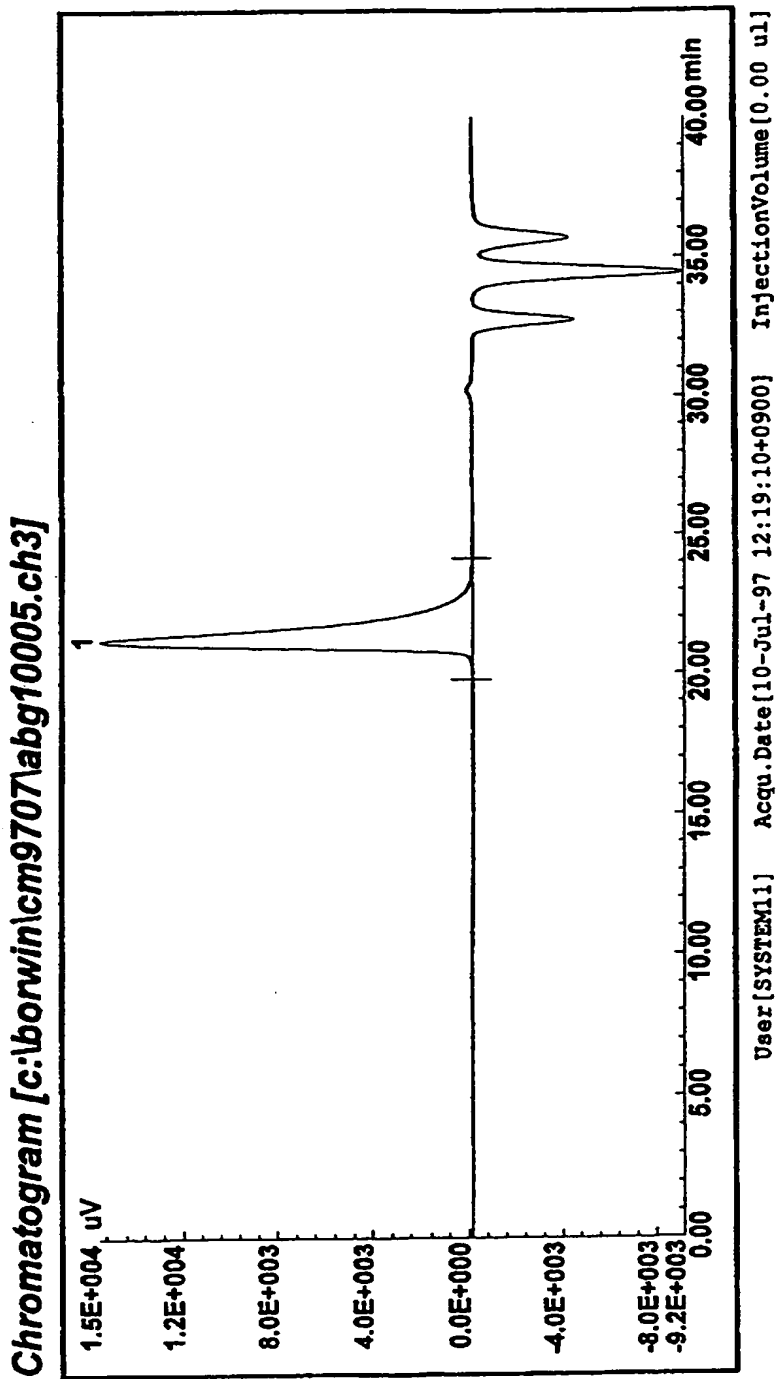
【図 5】



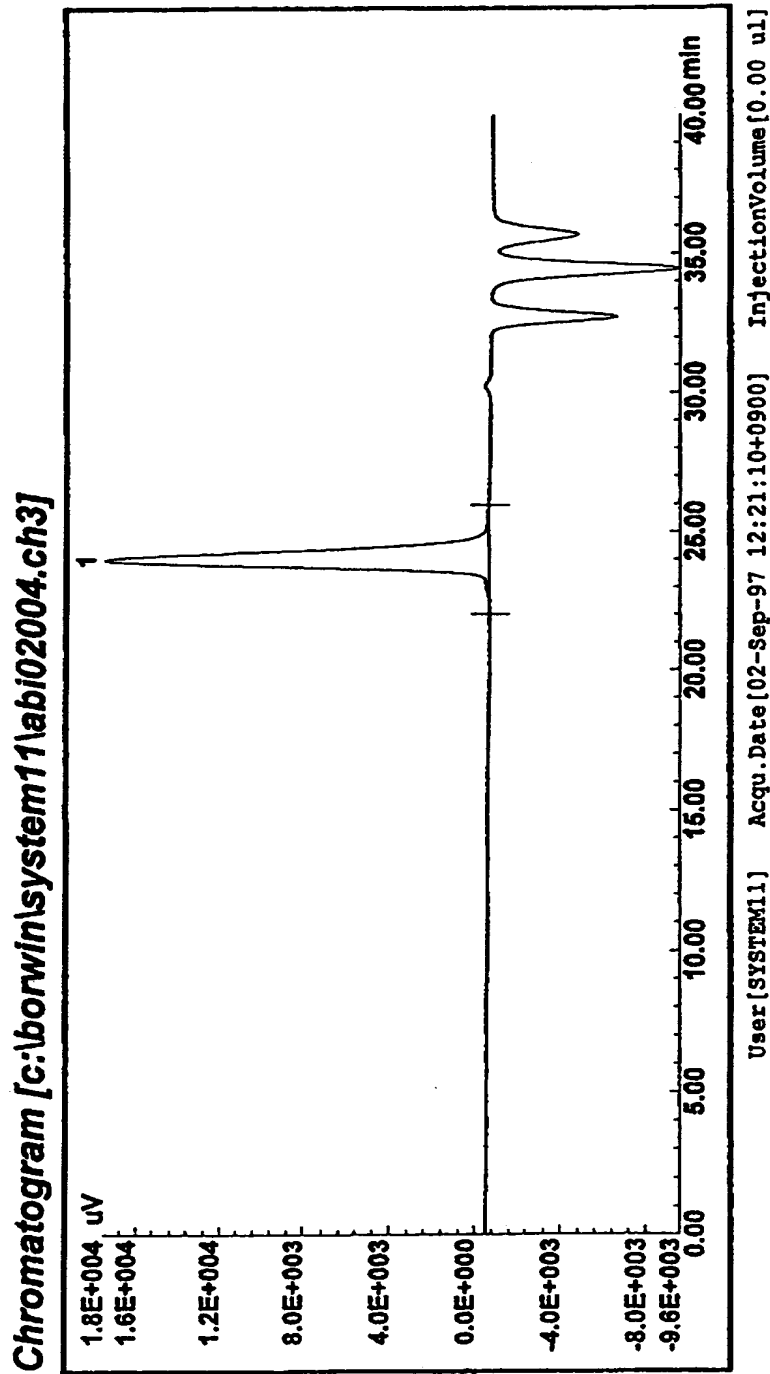
【図 6】



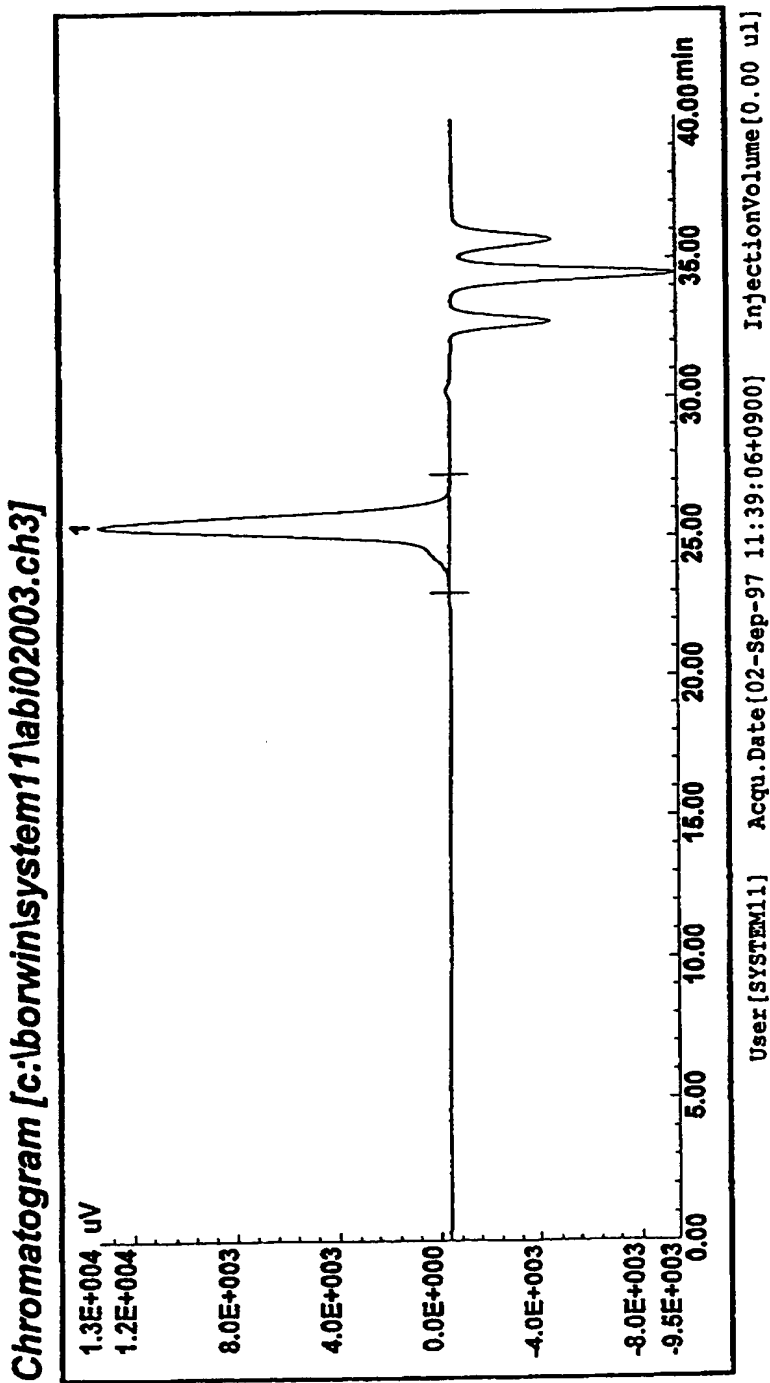
【図 7】



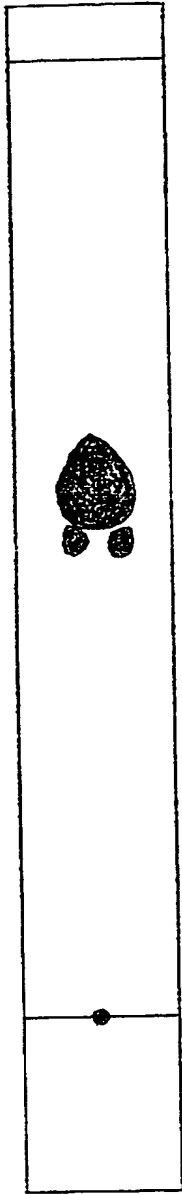
【图 8】



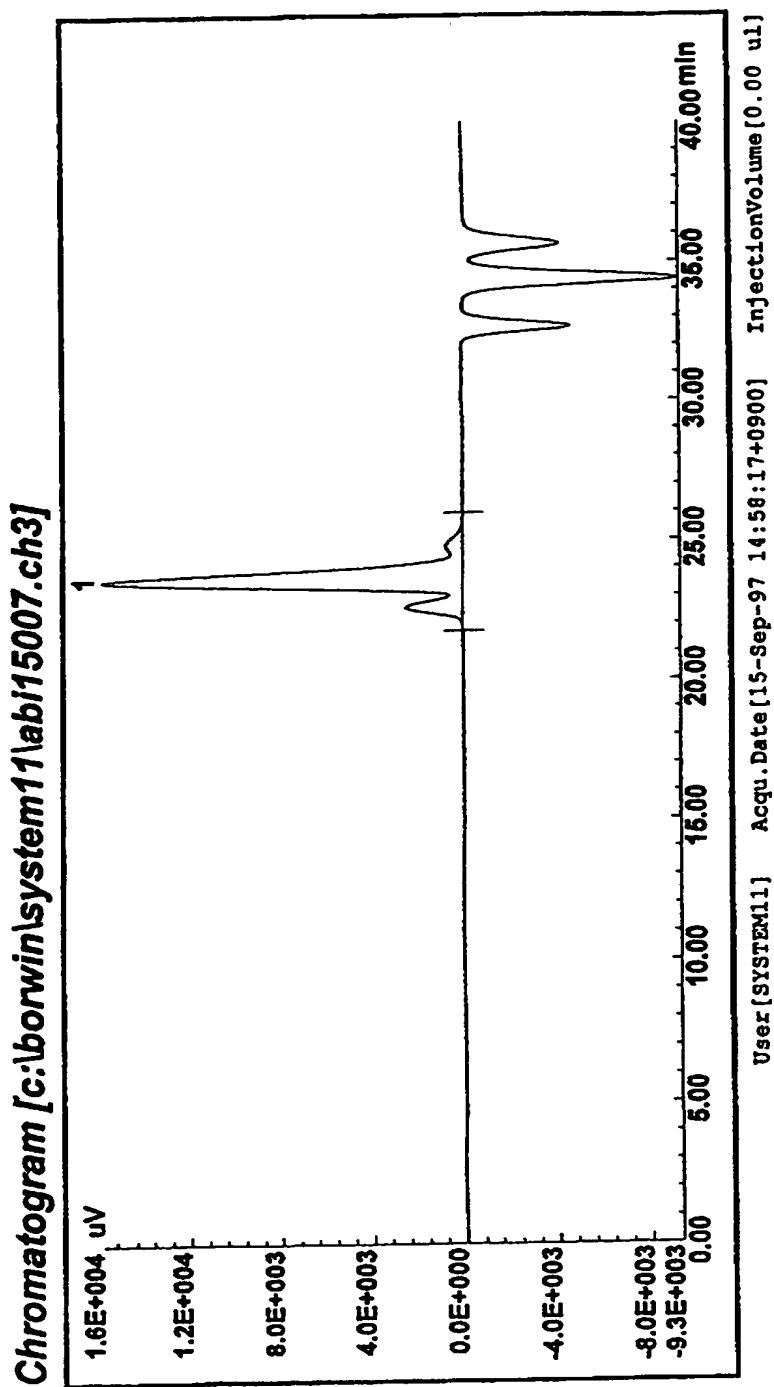
【図 9】



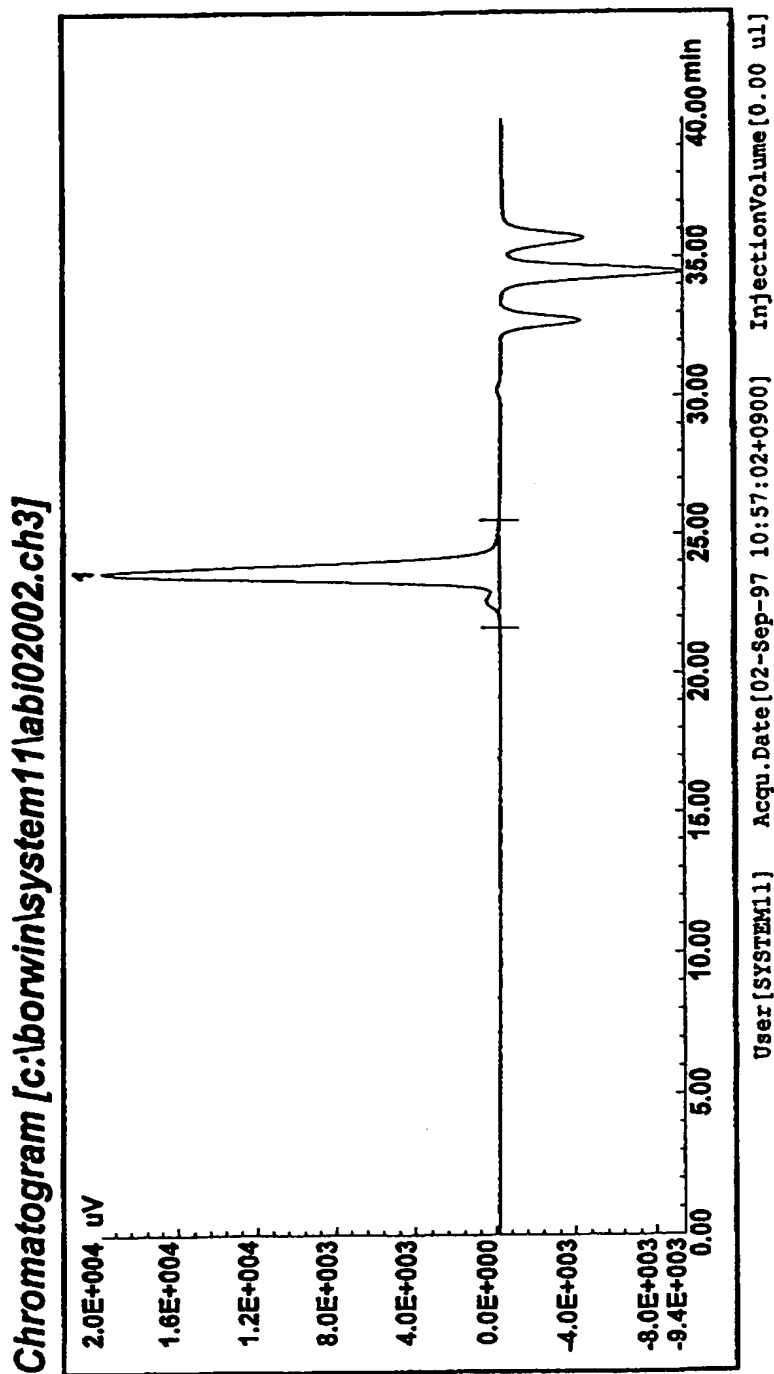
【図 10】



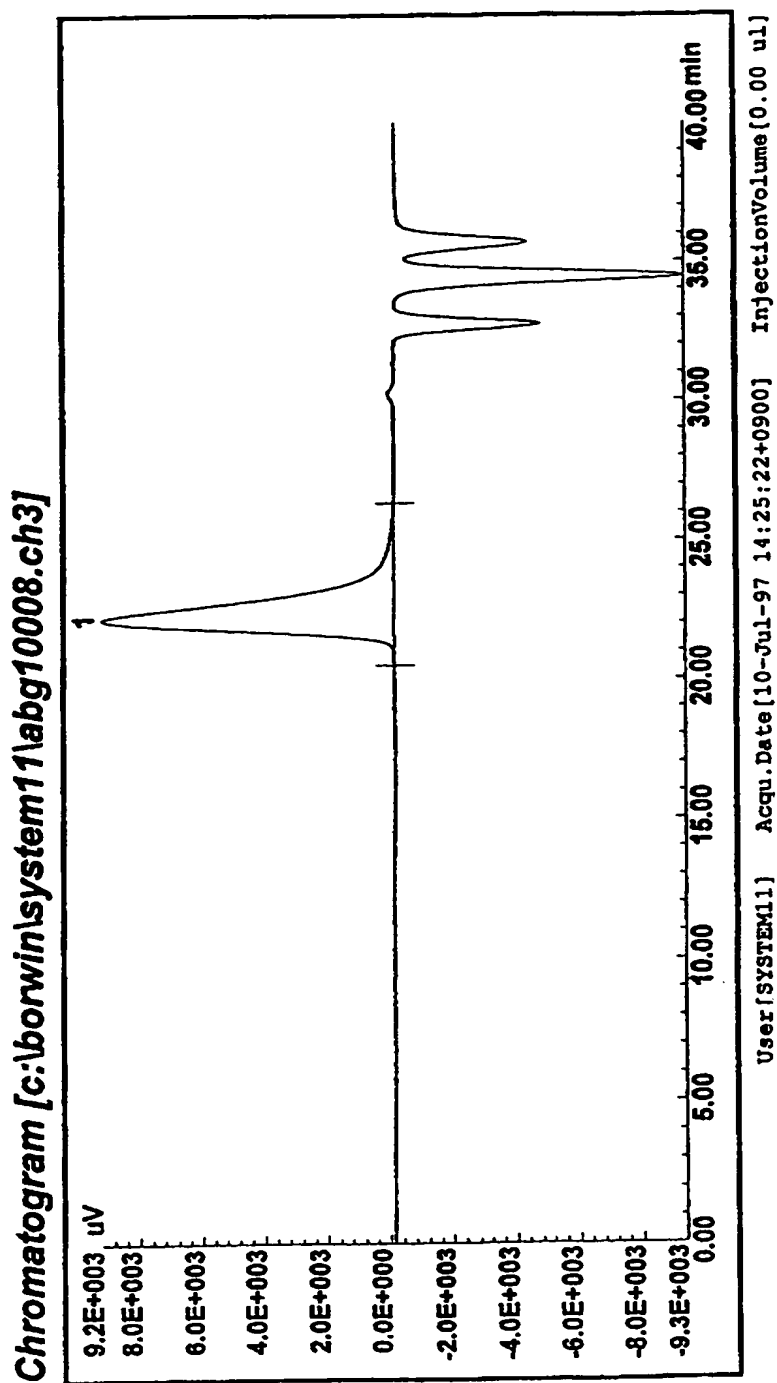
【图 1 1】



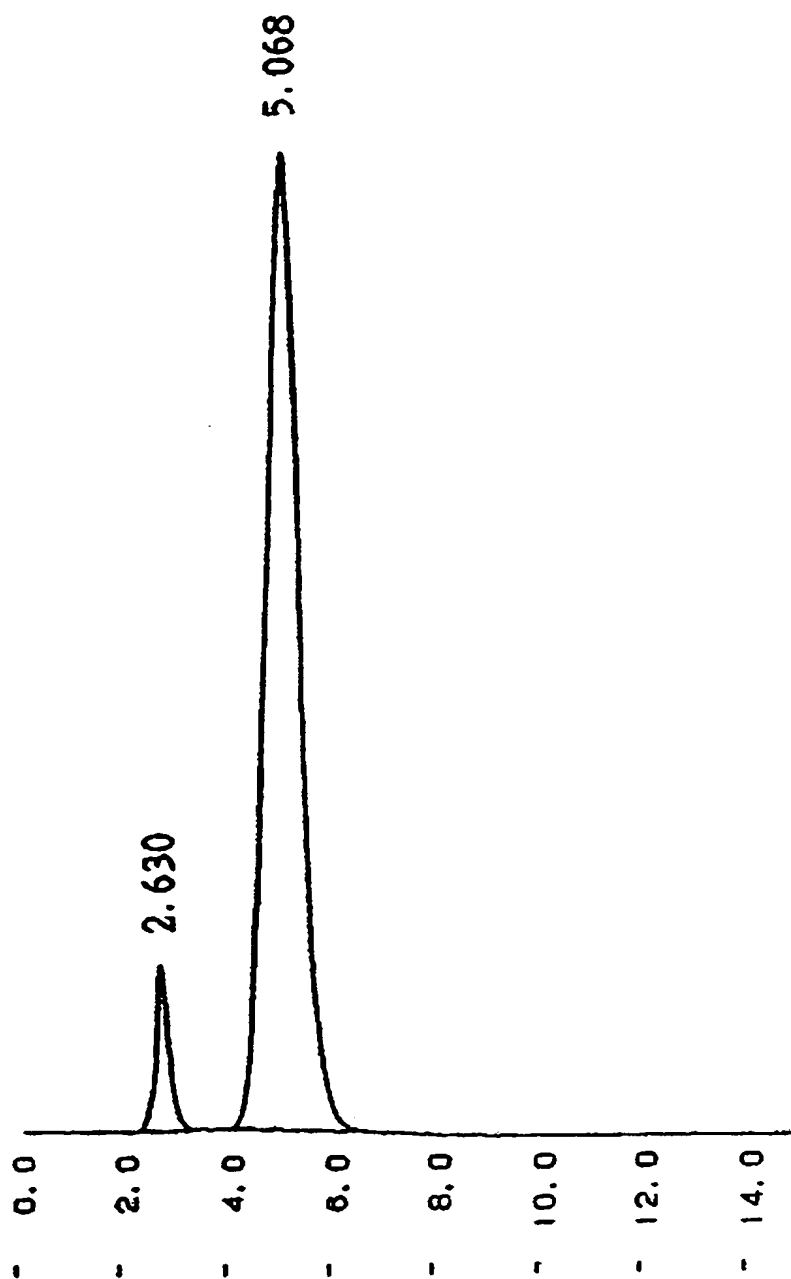
【図 12】



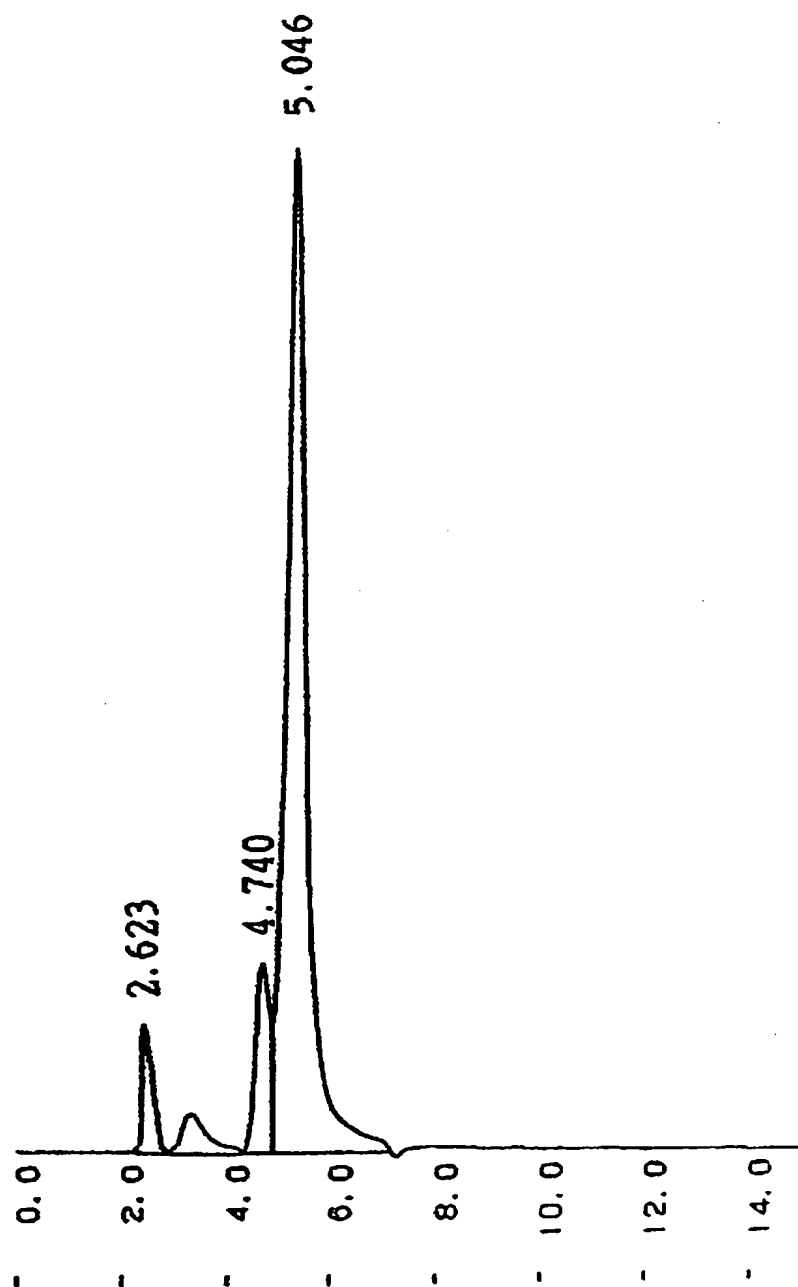
【図 13】



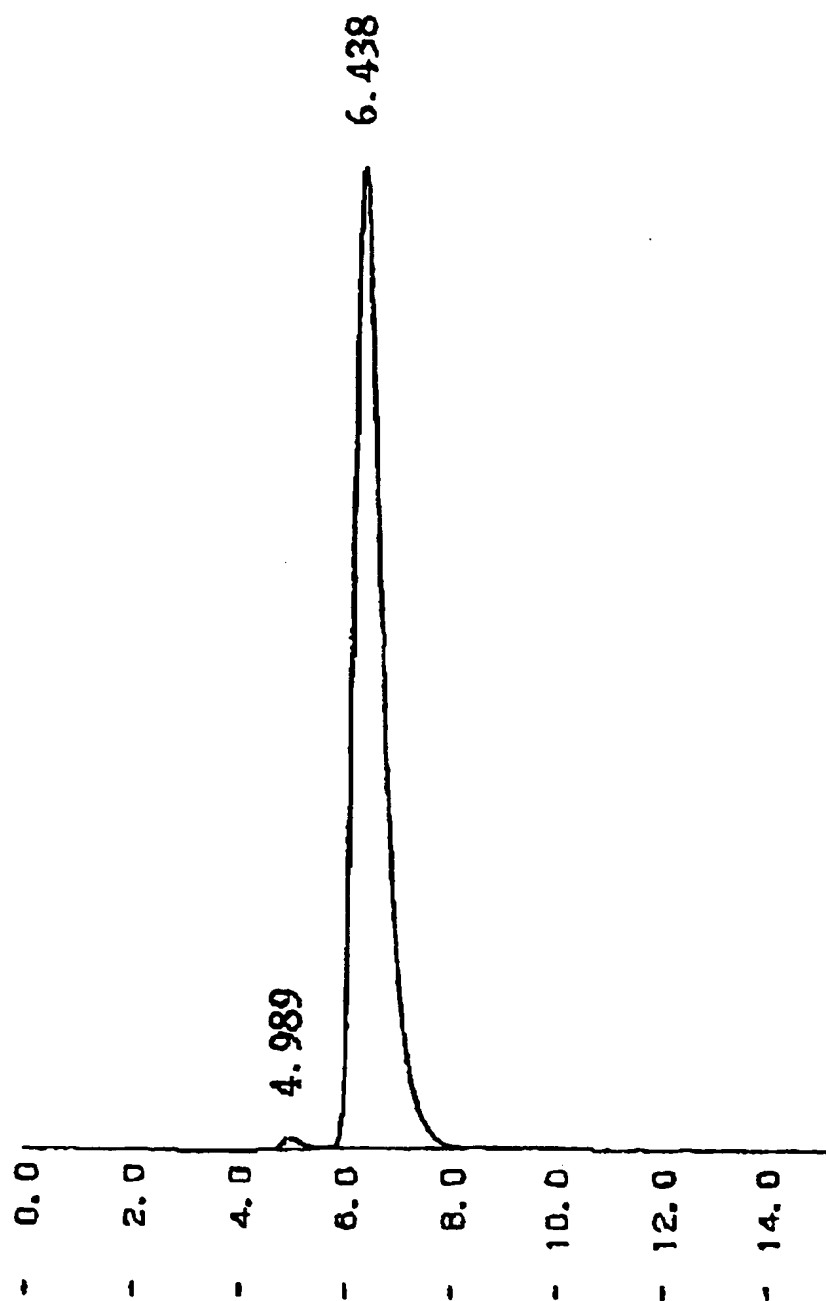
【図 14】



【図 15】



【図 16】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

高純度かつ高分子量であって、薬物送達システムを主とする医薬用途の原料として有用なオキシラン誘導体及びその製造方法を提供する。

【解決手段】

一般式 $RO(C_2H_4O)_nH$ (Rは炭素数1～7の炭化水素基、nは20～900) で示されるオキシラン誘導体において、(A) ゲル浸透クロマトグラムのベースライン P_{baseL} から上の全ピーク面積を P_{area} とし、ピークの頂点 P_{top} の高さを P_{topH} とし、溶出開始点から P_{top} に向かう溶出曲線の高さが P_{topH} の $1/5$ になる点から、 P_{top} から溶出終了点に向かう溶出曲線の高さが P_{topH} の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P_{areaM} としたとき、 $P_{areaM}/P_{area} \geq 0.85$ なる関係を満足し、(B) 薄層クロマトグラムの R_f 値 $0.2 \sim 0.8$ の範囲の主スポットの純分が98%以上であるオキシラン誘導体、及び、反応系中の水分を5 ppm以下として ROH にオキシランを反応する該オキシラン誘導体の製造方法。

【選択図】 図1

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000004341
【住所又は居所】 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号
【氏名又は名称】 日本油脂株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100075351
【住所又は居所】 東京都千代田区神田須田町一丁目4番1号 T S I
須田町ビル8階 内山特許事務所
【氏名又は名称】 内山 充

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000004341]

1. 変更年月日 1994年11月 9日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号
氏 名 日本油脂株式会社